

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 609

**ESSAI D'UN DERIVE DU DINITRO-THIOPHENE
SUR LA BILHARZIOSE INTESTINALE EXPERIMENTALE
DU SINGE ERYTHROCEBUS PATAS**

Travail réalisé grâce à une collaboration multicentrique :

- Laboratoire des Bilharzioses du Centre MURAZ (O.C.C.G.E.)
- Laboratoire HOFFMANN-LAROCHE, département Recherche.
- Laboratoire de Biologie Médicale de l'H.I.A. DESGENETTES (Lyon).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel GERVAISE

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

né le 21 Juillet 1949

à THANN (Haut-Rhin)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 609

**ESSAI D'UN DERIVE DU DINITRO-THIOPHENE
SUR LA BILHARZIOSE INTESTINALE EXPERIMENTALE
DU SINGE ERYTHROCEBUS PATAS**

Travail réalisé grâce à une collaboration multicentrique :

- Laboratoire des Bilharzioses du Centre MURAZ (O.C.C.G.E.)
- Laboratoire HOFFMANN-LAROCHE, département Recherche.
- Laboratoire de Biologie Médicale de l'H.I.A. DESGENETTES (Lyon).



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel GERVAISE

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

né le 21 Juillet 1949

à THANN (Haut-Rhin)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

MEDICINE

II. 2. R. LYON-UR

ANNEE 1977 - 1978

ESSAI SUR L'EFFET DU PHENOL-INDOLINE
SUR LA BIOMASSE BACTERIENNE
DE SUREX-EXTRAITES

Traité de la culture de la cellule microbienne ;
- L'importance des données de la culture microbienne (C.C.E.)
- L'importance de la culture microbienne, de la culture microbienne,
- L'importance de la culture microbienne de la culture microbienne
(Lyon).



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 10 Décembre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michael GERVASE

né le 10 Mars 1945 à THANN (Haut-Rhin)

no 10 11 1977

à THANN (Haut-Rhin)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-UEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques.....	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	M. le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2.....	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	M. le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur GARIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur COUDERT

Monsieur le Professeur LESBROS

Monsieur le Professeur Agrégé

du Val-de-Grâce GARRIGUE

Monsieur le Professeur Agrégé

du Val-de-Grâce (C.R.) FELIX

A ma Mère

Pour tous ses sacrifices,
En témoignage de mon Amour
et de ma reconnaissance.

A ma fiancée,
pour l'apaisement et le soutien qu'elle
m'a apporté dans les moments difficiles.
Avec toute ma tendresse.

A mes futurs beaux-parents,
pour leur gentillesse.
Avec mon affectueux respect.

A mes Camarades de promotion,

A mes amis,

Pour le réconfort de leur présence à
mes côtés.

Aux Membres du Jury.

A Monsieur le Professeur COUDERT, Chaire de Parasitologie
et de Médecine Tropicale

A Monsieur le Professeur GARIN (Parasitologie Générale)

A Monsieur le Professeur LESBROS (Anatomie Pathologique)

A Monsieur le Professeur Agrégé du Val-de-Grâce GARRIGUE
(Chef du Service de Biologie Médicale de
l'Hôpital d'Instruction des Armées Des-
genettes)

A Monsieur le Professeur Agrégé du Val-de-Grâce FELIX
(Médecin attaché de consultation au groupe
hospitalo-universitaire de la Pitié-
Salpêtrière)

Pour avoir bien voulu juger ce travail
et pour l'aide qu'ils m'ont apporté
dans sa réalisation.

A MES SUPERIEURS DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE
DES ARMEES DE LYON

Monsieur le Médecin Général THALABARD
Commandant l'Ecole

Monsieur le Médecin en Chef SEPETJIAN
Commandant en second l'Ecole

Monsieur le Médecin en Chef REBOUL
Directeur des Etudes

Monsieur le Médecin Principal LEBERRE
Ex-Commandant de la 7^e Compagnie

Qu'ils trouvent ici l'expression
de mon profond respect et de
ma reconnaissance pour leur dé-
vouement à la cause de leurs
élèves.

A Monsieur le Docteur C. SOW
Secrétaire Général de l'Organisation
de Coordination et de Coopération pour
la lutte contre les grandes endémies.

Centre MURAZ BP 153
BOBO-DIOULASSO
Haute-Volta

Grâce à votre compréhension de la
schistosomiase, vous avez permis la
réalisation de ce travail et vous en
avez facilité l'exécution.

A Monsieur le Médecin Général A. MASSACRIER
Médecin Biologiste des Hôpitaux
Ex-Directeur du Centre MURAZ

L'intérêt et le dynamisme que vous,
avez apportés à la section Bilhar-
ziose du Centre Muraz a permis la
réalisation de cette étude.
Veuillez trouver ici l'expression
de notre reconnaissance.

A Monsieur le Médecin en Chef J. COLETTE
Chef Adjoint du Service de Biologie
Médicale de l'Hôpital d'Instruction
des Armées Desgenettes.

Ce travail est aussi le sien.
Nous lui sommes reconnaissants
pour sa patience et sa permanente
disponibilité.

A Monsieur B. SELLIN

Malacologiste

Attaché ORSTOM auprès de l'O.C.C.G.E.

Il dirige depuis 1972 le laboratoire de Malacologie du Centre MURAZ. Il en a fait un outil de travail pour les Etats-Membres de l'O.C.C.G.E.

Sa participation a été essentielle. Qu'il en soit remercié ici, avec tous les techniciens africains et français (M. Simonkowitch) de la section.

Au Personnel du Laboratoire de
Biologie Médicale de l'Hôpital
d'Instruction des Armees
Desgenettes.

ABREVIATIONS UTILISEES DANS LE TEXTE

<i>S. mansoni</i>	:	<i>Schistosoma mansoni</i>
<i>O.M.S.</i>	:	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
<i>O.C.C.G.E.</i>	:	<i>Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies (en Afrique de l'Ouest)</i>
<i>E. patas</i>	:	<i>Erythrocebus patas</i>
<i>S.G.O.T.</i>	:	<i>transaminases glutamiques oxalo-acétiques</i>
<i>S.G.P.T.</i>	:	<i>transaminases glutamiques pyruviques</i>

INTRODUCTION

Les bilharzioses, connues depuis la plus haute antiquité, occupent un des premiers rangs dans le tableau des grandes endémies tropicales.

Parasitoses meurtrières par leurs complications, elles toucheraient d'après L. BRUMPT (9) 300 millions d'êtres humains et présentent une fâcheuse propension à étendre leur répartition géographique sous toutes les latitudes, avec leurs incidences socio-économiques, surtout en Afrique.

Elles ne peuvent être ignorées par le clinicien de nos régions tempérées, en effet, les voyages d'affaires, les congrès, le tourisme, les safaris, l'immigration de travailleurs, la coopération technique, constituent pour notre pays même un approvisionnement en bilharziens largement entretenu.

En effet, il faut rappeler que "Pour le voyageur mal informé, la simple flaque d'eau douce dans laquelle il patauge en sandales, le bain pris dans la piscine d'un "club privé" ou d'un hôtel mal tenu, la douche sous une cascade rafraîchissante, sont autant de pièges où l'attendent les schistosomes" (Noël BAYON [2 bis]).

Ces faits justifient l'intérêt que les organismes internationaux portent à la bilharziose; l'O.M.S. lui a consacré un rapport technique en 1973 et l'O.C.C.G.E. a fait de cette parasitose sa préoccupation prioritaire pour les années à venir, à dater de 1976 (72). Ceci justifie aussi l'importance des moyens mis en oeuvre pour étudier cette maladie et lutter contre elle.

L'étude de la bilharziose présente également un grand intérêt pour le Service de Santé des Armées car, d'une part un important contingent de personnel est, en permanence, exposé à l'infection bilharzienne en zones d'endémie, compte tenu des accords de coopérations militaires conclus entre la France et certains pays Africains, d'autre part un grand nombre de médecins des armées sont appelés à exercer leur art auprès des populations de ces zones d'endémie.

LAVERDANT (46) récemment a rapporté 181 observations de bilharziose parmi les troupes françaises ayant séjourné au Tchad en 1973-1975.

Un des problèmes les plus importants dans la lutte anti bilharzienne est d'éviter la propagation de la maladie à des zones géographiques ou à des collectivités humaines indemnes de schistosomiasés. Pour parvenir à ce but, la surveillance de l'environnement, les études écologiques, malacologiques, le développement de l'hygiène, l'amélioration des méthodes de diagnostic permettant un dépistage précoce des éliminateurs d'oeufs et leur traitement, les essais thérapeutiques à la recherche de nouvelles molécules toujours plus actives, la vaccination même, constituent l'ensemble des moyens mis en oeuvre pour lutter contre la bilharziose intestinale.

A cet égard, les primates ont été couramment utilisés dans l'espoir de découvrir un modèle animal chez qui la bilharziose expérimentale ou naturelle serait comparable à la schistosomiase humaine.

Par ailleurs, l'arsenal thérapeutique anti schistosome actuellement utilisé chez l'homme parasité par *S. mansoni* n'est pas toujours efficace et donne souvent lieu à des complications secondaires, parfois graves. C'est pourquoi l'étude de l'efficacité des molécules nouvellement synthétisées par l'industrie apparaît comme primordiale. Le plus souvent, on demande à l'expérimentation animale de fournir une première approche à l'étude de cette efficacité thérapeutique.

De ces multiples travaux, il ressort qu'il existe des variations de sensibilité à *S. mansoni* et/ou *haematobium* entre les différentes espèces de singes.

C'est pourquoi une variété de singe d'Afrique Occidentale, *Erythrocebus patas*, qui ne semble pas avoir été utilisée jusqu'à ce jour dans l'étude expérimentale des schistosomiasés ou dans un essai thérapeutique, nous a paru intéressante.

Le présent travail a été consacré à l'étude clinique, biologique et histologique de la bilharziose intestinale chez l'*Erythrocebus patas* et à l'étude chez ce singe d'une nouvelle molécule : le R0-11-0-761^{*} 3-(3,5 dēnitro-2-thienyl)thiazolidine qui s'était révélé plus actif que le niridazole et l'oxamniquine chez la souris et le hamster.

Cette expérimentation a été réalisée grâce à une collaboration entre COLETTE, J., et SELLIN, B., du Centre MURAZ, Section Bilharziose B.P. 153 BOBO-DIOULASSO, HAUTE-VOLTA, (Directeur : Médecin Général A. MASSACRIER) dans le cadre des conventions O.C.C.G.E. - HOFFMANN-LAROCHE et le Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes (Médecin-chef : Professeur Agrégé du VAL-de-GRACE G. GARRIGUE).

* Laboratoires HOFFMANN-LAROCHE

HISTORIQUE

I. INDIVIDUALISATION DE LA BILHARZIOSE

1 - Individualisation parasitologique de l'espèce *S. mansoni*

Les bilharzioses sont connues depuis la plus haute antiquité puisque des oeufs calcifiés de bilharzies ont été découverts dans une momie égyptienne de la XX^e dynastie (plus de mille ans avant Jésus-Christ). Au Moyen-Age, les médecins arabes observent les "pissements de sang" des caravaniers en provenance de TOMBOUCTOU. Les chirurgiens qui ont accompagné BONAPARTE lors de la campagne d'Egypte ont également signalé ces hématuries.

C'est BILHARZ, Professeur à l'Ecole de Médecine du CAIRE qui découvrit en 1852 que l'hématurie d'Egypte était due à la présence dans le sang de la veine porte d'un trématode qu'il appela DISTONUM HAEMATOBIMUM.. Le nom de BILHARZIA HAEMATOBIA lui fut substitué par COBBOLD en 1857 et WEINLAND en 1858 proposa pour lui le nom générique de SCHISTOSOMUM.

Dans la même année BILHARZ et son élève GRIESENGER avaient signalé l'existence d'un schistosoma produisant des oeufs à éperon latéral. Mais ces auteurs confondirent cette espèce avec Schistosoma haematobium dont les oeufs portent un éperon terminal et supposèrent que ces oeufs à éperon latéral représentaient des capsules formées par les larves, une fois écloses.

Après BILHARZ, plusieurs observateurs rencontrèrent des femelles portant in-utéro ces oeufs particuliers. SONSINO, entre autres, eut l'idée qu'il s'agissait d'une espèce distincte, mais ses investigations n'allèrent pas plus loin.

En 1902, MANSON émit l'hypothèse de la spécificité des oeufs à éperon latéral.

Dans la même année, CASTELLANI, dans l'Ouganda, nota que quelques malades avaient des oeufs à éperon latéral dans les fèces bien que l'examen parasitologique des urines soit négatif.

L'année suivante, MANSON examina un malade qui avait résidé à Antigua ainsi que d'autres îles des Antilles. Ce malade n'avait jamais été en Afrique. MANSON trouva dans les fèces un nombre considérable de *Schistosomum* portant un éperon latéral. Des examens parasitologiques répétés de l'urine de ce malade restèrent négatifs.

A cette époque, LOOSS était loin d'être convaincu par ces faits. Cet auteur pensait que les oeufs à éperon latéral n'étaient qu'une forme anormale de *Schistosomum haematobium* ou que ces oeufs pouvaient être le produit de femelles non fécondées.

C'est sur ces entrefaites qu'une nouvelle espèce de *Schistosomum* (*Schistosomum japonicum*), possédant des oeufs sans éperon fut découverte au Japon en l'absence d'atteinte urinaire. Par contre il existait fréquemment des lésions rectales produites par un schistosomum dont les oeufs portaient invariablement un éperon latéral.

A cette occasion, SAMBON reprit activement la question et déclara, en 1907, que cet oeuf méritait une étude à part, qu'il était bien distinct de celui qui possédait un pôle terminal et qu'il représentait l'agent causal de la bilharziose intestinale. Ainsi en cette année, MANSON vit donner son nom à ce nouveau parasite qu'on appelle désormais, *SCHISTOSOMUM MANSONI*, SAMBON 1907.

Un échange de vues assez amer s'ensuivit entre SAMBON approuvé par HELCOMB, FIRKET, BRODEN, GRÜN, WARD, et un helminthologiste aussi compétent que l'était LOOSS. Mais celui-ci convint plus tard de son erreur, à la suite de ses propres recherches engagées dans cette voie (57).

2 - Individualisation clinique et anatomopathologique de la bilharziose intestinale à S. mansoni

Les travaux cliniques ou anatomopathologiques de divers auteurs tels que BLANCHARD, LE TULLE (1905), SYMMER (1906), MADDEN (1907), DA SILVA, FLU (1908), MATHIS et BEAUJAN (1910), MATHIS, NOC et LEGER (1911) confirmèrent la spécificité de cette forme de bilharziose.

3 - Individualisation malacologique du cycle de Schistosoma mansoni

Ce sont les travaux de LEIPER (48) principalement qui révélèrent le cycle de Schistosoma mansoni. Les mollusques hôtes intermédiaires furent identifiés : Planorbis boissyi en Egypte (LEIPER [50]), Planorbis olivaceus spix au Brésil (LUTZ [60]), Planorbis guaduleupis au Vénézuëla (ITURBE et GONZALES [42]).

4 - Individualisation sérologique de la bilharziose à S. mansoni

Le premier test sérologique utilisé pour le diagnostic de la bilharziose fut la réaction de fixation du complément (FUSINAMI et NAKAMURA, 1906) utilisant d'abord comme antigène des extraits préparés à partir de l'hépatopancréas de mollusques infectés (FAIRLEY et COUTINHO) puis, par la suite, des antigènes cercariens et extraits de Schistosomes adultes.

En 1940 les travaux de VOGEL et MINNING (94) aboutirent au test portant leur nom consistant à mettre des cercaires vivantes de S. mansoni en contact avec un sérum de bilharzien.

Puis vinrent : le test d'immobilisation des miracidiums de SENTERFIT (1953) à partir de sérums expérimentaux de singes et de hamsters; l'agglutination des cercaires de LU et BANG (1950) réaction décrite à propos de sérums de singes infestés; la réaction de précipitation circumovale d'OLIVER GONZALEZ (1954) dans laquelle des oeufs

de *S. mansoni* sont mis à incuber avec du sérum bilharzien; le test de CAVELTI ou réaction d'agglutination des particules de collodion sensibilisées, étudiée à LYON par J. COUDERT et M. COLY en 1955 (21); la précipitation simple en gélose (technique d'OUCHTERLONY) utilisée à LYON dès 1958 par J. COUDERT et C. DOUCHET; l'immunoélectrophorèse étudiée en France par J. BIGUET et A. CAPRON en 1962 (4).

C'est en 1960 que fut proposée pour la première fois une technique d'immunofluorescence : la technique de SADUN et ANDERSON sur miracidium et cercaire, reprise par de nombreux auteurs et notamment FRAGA de AZEVEDO (1964), SATO (1964). En 1965, CAMARGO et coll. (10) ont proposé une méthode d'immunofluorescence sur lames où l'antigène était constitué par des broyats de schistosomes adultes. En 1967, POTHIER M.A. (77) dans sa thèse décrit une technique d'immunofluorescence sur coupes à la congélation de *Schistosoma mansoni* mise au point par COUDERT, J., GARIN, J.P., AMBROISE-THOMAS, P., lui-même et KIEN-TRUONG THAI (20).

II. EXPERIMENTATION ANIMALE

Les premières expériences d'inoculation expérimentale de la bilharziose chez des animaux commencèrent en 1893 (LORTET) : l'inoculation d'oeufs per os chez des cobayes, un macaque, un bovillon ne donnèrent aucun résultat; l'inoculation d'oeufs par voie intra-veineuse chez des lapins ne donna pas plus de résultats.

1 - Utilisation des mammifères de laboratoire

Le rat, la souris, le lapin, le cobaye, le hamster, le chien, le chat, le mouton et le porc furent utilisés pour l'étude expérimentale de la bilharziose à différentes fins :

a/ Recherches sur le mode de pénétration des cercaires

- LEIPER (50) par ses expériences démontra d'une manière indéniable, en 1915, la pénétration de l'embryon cercaire par la peau : des souris nouvellement nées furent soumises à une immersion partielle dans une eau fortement chargée de cercaires; elles contractèrent une infection grave, dont elles moururent. Des expériences identiques suivies d'exams microscopiques montrèrent les cercaires engagées plus ou moins profondément dans le derme et le tissu cellulaire sous-cutané.

- LUTZ réussit à infecter des animaux de laboratoire en plaçant quelques gouttes d'eau renfermant des cercaires, soit sur le pavillon de l'oreille d'un lapin, soit sur la peau rasée de l'abdomen d'un cobaye.

b/ Etudes thérapeutiques

SCHUBERT M. en 1948 (82 bis), IRVING en 1952 (41) firent l'essai des thérapeutiques antibilharziennes chez la souris expérimentalement infestée par *S. mansoni*.

Par la suite toutes les nouvelles molécules firent l'objet d'essais chez les animaux de laboratoire.

c/ Choix d'un modèle pour l'expérimentation de la bilharziose intestinale

STIREWALT en 1949 (88) étudiant différents animaux conclut que le chien, le chat, le lapin et le cobaye ne constituaient pas un bon matériel d'étude de la bilharziose intestinale et que la souris, le rat et le hamster étaient satisfaisants pour l'entretien du cycle du parasite en laboratoire.

MOORE la même année (65) dans une étude analogue écrivait que la souris et le hamster étaient les animaux de laboratoire les plus convenables à l'étude expérimentale de la bilharziose intestinale. Le rat n'est pas satisfaisant car trop peu de vers arrivent à maturité; le cobaye et le lapin sont juste bons à produire des vers, les oeufs n'apparaissant pas dans les selles de ces animaux.

MELENEY en 1952 (64) montra que le rat albinos et le lapin n'étaient pas des hôtes favorables au développement normal, à la reproduction et à la longue survie de *Schistosoma mansoni*.

OLIVER la même année met au point une technique d'inoculation de la souris par des cercaires.

KUNTZ en 1955 écrivit que le rat du Nil était le meilleur animal pour l'étude expérimentale de la bilharziose à *S. mansoni*.

JOSE en 1958, BRUCE en 1961 (7) comparèrent la bilharziose intestinale expérimentale chez différents mammifères.

SAEED en 1974 étudia la bilharziose expérimentale chez le mouton : sensibilité peu importante à l'infection par *S. mansoni*.

NASSI en 1975 étudia la bilharziose chez le rat.

d/ Etudes anatomo-pathologiques

L'embol d'un oeuf de bilharzie dans le système circulatoire provoque l'apparition d'un granulome dont la formation, le devenir et les répercussions ont fait l'objet d'études très complètes menées par VON LICHTENBERG (1962 [53], 1964 [54]), WARREN et DOMINGO (96, 97, 30, 31, 34, 100) depuis une quinzaine d'années.

Ces auteurs ont en effet montré que, chez un animal neuf, l'infection d'oeufs de *S. haematobium* ou *mansoni* provoquait la formation fréquente d'une réaction cellulaire péri-ovulaire qui atteignait son maximum le 16^e jour et dont le diamètre moyen était deux fois et demi celui de l'oeuf.

Si l'animal avait subi quelque temps auparavant une infection d'oeufs dans la séreuse péritonéale, les micro-embols consécutifs à une injection intraveineuse d'oeufs pratiquée plus tard, s'entouraient de granulomes d'apparition plus précoce et de diamètre plus grand que dans le premier cas (WARREN). Il s'agissait d'une réaction d'hypersensibilité retardée, car cette réaction était spécifique de l'antigène en cause, et transmissible par l'injection de cellules de donneurs sensibilisés et non par le sérum de ces donneurs.

En outre, toute une série de travaux ont établi que l'utilisation de différents procédés d'immunosuppression aboutissait à une diminution de la taille des granulomes : thymectomie (DOMINGO et WARREN 1968), (31) irradiation massive par agents physiques (PERROTO et WARREN 1969 [74]), corticoïdes, drogues immunosuppressives et sérum antilymphocytaire (DOMINGO et WARREN 1968 [34]).

Par ailleurs, l'injection répétée d'oeufs conduisait à une diminution très notable du diamètre des granulomes, agissant à la façon d'une désensibilisation de l'organisme vis-à-vis de l'antigène bilharzien.

Enfin, d'un intérêt théorique considérable est l'expérience de WARREN (1969 96) : injectant des oeufs de bilharzie à des souris porteuses d'un sarcome présentant des caractères histologiques voisins de la maladie de Hodgkin, il n'observa que des granulomes de taille très réduite. Ce fait peut s'intégrer dans le cadre de la disparition des réactions d'hypersensibilité observée dans les réticuloses malignes.

L'ensemble de ces données expérimentales fut complété par l'étude des réactions qui suivirent l'injection d'oeufs de *S. japonicum* à la souris (WARREN et DOMINGO 1970 [97]). Très curieusement il n'y eut pas de formation d'un granulome de type "hypersensibilité retardée" car il n'y a pas de possibilité de sensibilisation de l'organisme de la souris vis-à-vis de cet antigène. La formation péri-ovulaire ressemblait à celle obtenue après injection de particules inertes de divinyl-benzène-copolymère et s'apparentait donc au granulome à corps étranger. Au 96^e jour qui suivit l'injection il persistait 30 % des oeufs injectés au niveau des tissus alors que ce pourcentage tombait à 15 % avec *S. mansoni* ou *haematobium*. Chez la souris sensibilisée par une injection préalable d'oeufs de la même espèce parasitaire, le pourcentage d'oeufs détruits augmentait lorsqu'il s'agit de *S. mansoni* ou *haematobium* alors qu'il restait inchangé pour *S. japonicum*.

Ces faits expérimentaux montrent que lorsque la structure de l'antigène permet sa dégradation par les cellules macrophagiques, l'intervention dans un deuxième temps des phénomènes immunitaires entraînait l'élimination d'une grande proportion des oeufs déposés au contact des viscères. Par contre, lorsque l'oeuf n'était pas dégradable, lorsqu'il se comportait comme une particule inerte, son élimination était beaucoup plus aléatoire.

PEREIRA, en 1972 (73) étudia la migration des larves de *S. mansoni* chez la souris albinos.

BRUCE en 1974 (7) observa en microscopie électronique la phase pulmonaire de la migration de la schistosomule chez la souris.

BOGITSH la même année (5) décrivit l'ultrastructure de l'intestin de rats bilharziens.

e/ Etudes immunologiques

DAMIAN en 1962 trouva une communauté antigénique entre *Schistosoma mansoni* et la souris. Il l'expliqua par la théorie des antigènes éclipsés : les antigènes parasitaires qui ressemblent suffisamment aux antigènes de l'hôte pour ne pas susciter d'anticorps et qu'il appella "éclipsés" exprimeraient un phénomène de mimétisme favorable à l'association hôte-parasite et résulteraient de processus de sélection et de mutation qui révéleraient des structures protéiniques préexistantes fortuitement similaires chez les deux partenaires. CAPRON et coll. en 1965 mirent en évidence une communauté antigénique entre *S. mansoni* et le hamster. Rejetant la théorie de DAMIAN concernant l'adaptation parasitaire ils avancèrent l'hypothèse que certaines identités antigéniques exprimeraient occasionnellement le souvenir d'un lointain apparentement entre deux phyllums maintenant bien distincts.(102)

A la suite des travaux des dernières années concernant la relation hôte-parasite (CAPRON, DOMINGO, LICHTENBERG, WARREN) l'immunologie domine actuellement la compréhension de la maladie : elle est intimement liée au cycle du parasite dans l'organisme de l'hôte.

2 - Utilisation des primates

L'étude expérimentale de la bilharziose à *S. mansoni* chez le primate non humain remonte à 1915. Auparavant COBBOLD vers 1880 avait trouvé des Schistosomes dans la veine porte de *Cercopithecus fuliginosus*.

C'est LEIPER en 1915 (49) qui fit la première infestation expérimentale du singe par *S. mansonii* chez le Cercopithecus.

L'utilisation des primates sert à plusieurs sortes d'études :

a/ Etude clinico-biologique, recherche d'un bon modèle expérimental

- HAMILTON, en 1920 (39) compara la bilharziose intestinale expérimentale chez 25 singes grivets et la bilharziose humaine. Il pratiqua des observations histologiques complètes, du parasite, de l'oeuf, des tissus des singes infestés. Les lésions furent décrites. Une relation fut établie entre la réponse immunologique cellulaire et le pronostic de la maladie : les singes morts avant cinq semaines avaient une réaction de fixation du complément négative, contrairement aux survivants.

- NAJARIAN en 1957 (67) provoqua une bilharziose intestinale expérimentale chez le singe rhésus avec un essai chimiothérapeutique.

- POWERS et coll. en 1972 (78) comparèrent les infections expérimentales du rhésus par différentes souches géographiques de *S. mansonii*.

- Dans la même année CHEEVER et coll. (15) observèrent chez le rhésus l'évolution d'une infection massive à *S. mansonii* par rapport à celle d'une infection peu sévère.

b/ Etudes anatomo-pathologiques

- LICHTENBERG en 1968 (56) produisit expérimentalement une fibrose en "queue de pipe" chez le chimpanzé.

- La même année DOMINGO (30) expérimenta des drogues inhibant le granulome autour des oeufs de *S. mansonii* et LICHTENBERG et SADUN supprimèrent les granulomes de chimpanzés expérimentalement infectés par *S. mansonii* par des drogues immunosuppressives.

- En 1971 DE BRITO et coll. (29) observèrent les lésions glomérulaires dans la bilharziose intestinale expérimentale de *Cebus appella*.

c/ Etudes immunologiques

- SADUN et coll. en 1966, DA SILVA et coll. en 1969 (28) démontrèrent que la relation hôte-parasite variait chez différents singes (à propos de l'étude de la bilharziose intestinale chez le chimpanzé et le *Cebus appella*). DAMIAN et coll. en 1976 testant l'immunité du rhésus (27) puis du babouin (25) infestés expérimentalement par *S. mansoni* conclurent que celle-ci était identique chez les deux singes à part que chez le babouin le développement de l'immunité était plus lent, comme chez l'homme, d'où l'intérêt que l'on pouvait lui porter pour étudier les différentes phases de l'acquisition de l'immunité.

- En 1961 LICHENTENBERG et RITCHIE (55) pensaient que, chez le rhésus, les mécanismes cellulaires et humoraux contribuaient à l'acquisition de l'immunité contre *S. mansoni*, tandis que pour JACHOWSKI et coll. 1963 (43) et SMITHERS 1962 b (83), la présence d'anticorps humoraux ne semblait pas être en relation avec le statut immunologique de l'hôte.

- VOGEL et MINNING en 1953, NAIMARK et coll. en 1960 (66), SMITHERS et TERRY en 1965 (84), RITCHIE et coll. en 1966 établirent clairement qu'une primo-infection à *S. mansoni* chez le rhésus aboutissait à un haut degré de résistance vis-à-vis d'une réinfestation.

- En 1966, RITCHIE (80) montra l'influence de l'intensité de la primo-infection chez le rhésus sur l'acquisition de cette résistance immunitaire.

- Selon SMITHERS et TERRY en 1965 (84) celle-ci, chez le *Macaca mulatta* était acquise tardivement, 16 à 20 semaines après la première infestation par 100 cercaires ou plus.

- HSÜ et coll. (40) et SMITHERS (83) en 1962 montrèrent que, tandis que l'infestation par des cercaires irradiées (qui meurent dans le foie 3 à 4 semaines plus tard) aboutit à une protection chez le rhésus, l'injection d'extraits de vers ou d'oeufs ne modifie en rien le statut immunologique de l'hôte : la présence d'adultes vivants chez celui-ci semble être nécessaire pour acquérir une immunité contre *S. mansoni*.

- Chez le singe, l'immunité ne serait pas en relation avec la production d'oeufs puisque l'infestation du rhésus non immunisé par des vers unisexués (VOGEL, 1962 [93]) ou "demi-vers" pouvait stimuler l'immunité (SMITHERS et TERRY, 1967 [85]).

- SMITHERS et TERRY en 1967 (85) et DAMIAN et coll. en 1972 (25) analysèrent les effets du transfert chirurgical de schistosomes adultes chez le singe rhésus sur la réaction aux infections à *S. mansoni* provoquées après ce transfert : 8 à 14 semaines plus tard le rhésus résistait à l'infestation massive par 2000 cercaires.

- MADISON et coll. en 1971 (62) soumièrent des rhésus non immuns à des drogues immunosuppressives et à des irradiations corporelles totales. La protection acquise par la primo-infection ne fut supprimée par aucun de ces facteurs : il n'y eut pas d'augmentation de l'élimination d'oeufs lors de réinfestations. L'expérimentation ne put mettre en évidence de participation humorale ou cellulaire à la protection immunitaire contre *S. mansoni*.

- Travaillant toujours sur le rhésus SMITHERS et TERRY en 1969 considérant que l'élimination d'oeufs par les adultes persistait durant la bilharziose expérimentale avant et après destruction des schistosomules alors que le singe était devenu résistant à toute réinfestation, émirent l'hypothèse qu'il s'agissait d'un phénomène identique à celui de la résistance de l'animal à la greffe secondaire d'une tumeur développée par lui-même. Tout se passe comme si les vers établis dans l'organisme échappaient à la réponse immunitaire qu'ils avaient eux-mêmes engendrée tandis que les schistosomules devenaient la cible de cette réponse immunitaire.

- SMITHERS et TERRY en 1967 (85) transférèrent des vers adultes provenant de souris, de singe ou de hamster à des singes. Bien que provoquant la même réponse immunitaire chez le nouvel hôte, le comportement des vers de chacun des trois hôtes donneurs ne fut pas le même : les vers "de singe" survécurent et produisirent des oeufs, les vers "de souris" ne produisirent plus d'oeufs, quant aux vers "de hamster" ils moururent deux semaines après le transfert. Il apparut donc que les schistosomes s'adaptaient à l'hôte et que même, dans le cas des vers "de souris", il pouvait y avoir réadaptation à une autre espèce.

- SMITHERS, TERRY et HOCKLEY en 1969 montrèrent que les vers "de souris" transférés chez des singes immunisés contre les érythrocytes de souris, mouraient dans les 24 heures. La microscopie électronique montra que la mort du ver était due à la rapide destruction de ses téguments.

L'hypothèse fut avancée que la surface du ver transféré comportait des molécules de l'hôte donneur. La réponse immunitaire serait ainsi inefficace contre le ver adulte dont les sites vulnérables de surface seraient masqués par les molécules de l'hôte donneur. CLEGG, SMITHERS et TERRY en 1971 confirmèrent cette hypothèse par cette expérience : comme ci-dessus des vers "de souris" furent transférés à des singes immunisés contre la souris; les schistosomules de 15 jours possédaient déjà les antigènes de la souris, une petite partie seulement des schistosomules de 7 jours les possédaient quant aux cercaires également transférées elles ne les possédaient pas.

Les jeunes schistosomules sans antigène de souris migrèrent dans les poumons dans les premiers jours de l'infestation et furent atteintes par la réponse immunitaire déclenchée par les vers adultes qui, eux, ne furent pas affectés par cette réponse.

d/ Etude de la bilharziose intestinale naturelle chez les primates

Elle a son importance car les primates naturellement bilharziens constituent un réservoir naturel, de plus ils sont susceptibles de constituer un bon modèle d'étude de la bilharziose humaine.

- CAMERON en 1928 (11) décrivit l'infestation naturelle par *S. mansoni* chez le singe vert d'Afrique ou grivet (*Cercopithecus aethiops*).

- Mac QUAY en 1952 (61) observa la bilharziose intestinale naturelle du babouin de Guinée (*Papio papio*).

- STRONG et coll. en 1961 (89) à propos de l'étude de la bilharziose intestinale chez le babouin conclurent que celui-ci était l'un des animaux les plus sensibles à cette maladie et qu'il constituait un important réservoir du parasite.

- SADUN et coll. en 1964 étudièrent la bilharziose naturelle chez différents singes.

III. PROGRES EN THERAPEUTIQUE

J.E. Mc MAHON a récemment écrit l'historique de la chimiothérapie dans la bilharziose (60 bis).

Rappelons que :

- Les dérivés de l'antimoine furent introduits par CHRISTOPHERSON (103) sous forme d'Emétique administré par voie intra-veineuse

- Le MIRACIL D (chlorhydrate de lucanthone) est une drogue venue d'Allemagne en 1938

- Le Niridazole (AMBILHAR), employé depuis 1964, possède une activité antischistosome importante

- L'hycanthone, un dérivé du chlorhydrate de lucanthone fut découvert par ROSI et coll. en 1965

- L'oxamniquine (6-hydroxyméthyl-2-isopropylaminométhyl-7-nitro-1,2,3,4, tétrahydroquinoline) fut révélée comme ayant des propriétés antischistosomes en 1969.

DONNEES CLASSIQUES ACTUELLES

I. DEFINITION

Les bilharzioses ou schistosomioses ou schistosomiasés sont des parasitoses dues à l'infestation par un trématode de la famille des schistosomidés, qui sont des plathelminthes, classe des nématodes, (vers plats), à corps foliacé, à sexes séparés.

Quatre espèces parasitent l'homme et déterminent une symptomatologie particulière en fonction du secteur veineux parasité:

- Schistosoma haematobium
- Schistosoma intercalatum
- Schistosoma japonicum
- Schistosoma mansoni

Seule cette espèce, responsable de la forme intestinale de la schistosomose retiendra notre attention bien que Schistosoma intercalatum soit en extension en Afrique où l'on signale des cas au Tchad, au Sénégal et en Haute Volta.

II. LE PARASITE ET SON CYCLE

La longévité du schistosome est très grande.

1 - Le mâle

mesure 7 à 10 mm de long sur 1 mm de large. Il présente deux ventouses lui permettant de se fixer et de se déplacer. Son corps, aplati,

foliacé, se replie en "gouttière" pour former le canal gynécophore où se loge la femelle.

2 - La femelle

plus longue, 10 à 12 mm est presque cylindrique, elle possède deux ventouses antérieures. Elle pond de grands oeufs embryonnés munis d'un éperon latéral caractéristique de l'espèce.

3 - Le cycle parasitaire

a/ L'oeuf

L'accouplement dans les troncs du système porte aboutit à la séparation du couple de schistosomes adultes.

La femelle fécondée migre vers les veines de l'intestin terminal, mais aussi vers les vaisseaux hépatiques d'où l'atteinte hépatique. Elle pond des milliers d'oeufs mûrs qui sont éliminés par les selles.

b/ Dans l'eau douce :

L'oeuf éclot en quelques minutes au contact de l'eau chaude (25-30°), surtout à la lumière et libère un miracidium cilié, mobile.

Le miracidium a une survie de 12 heures. Il nage à la recherche d'un mollusque vecteur (en Haute Volta : *Biomphalaria pfeifferi*).

c/ Chez le mollusque :

La pénétration dans le pied du mollusque est active, le miracidium s'y transforme en sporocyste primaire puis en sporocyste secondaire qui migre dans l'hépatopancréas du mollusque et se transforme directement en furcocercaires, larves à queue fourchue.

Trois à six semaines après son infestation, le mollusque libère 2000 cercaires pour un miracidium, de façon discontinue, aux heures ensoleillées de la journée.

d/ Contamination humaine

Elle se fait lors d'une immersion dans une eau polluée; les furcocercaires pénètrent activement les téguments en dix minutes.

Elle se fait rarement par l'eau de boisson.

e/ Cycle chez l'homme

Une fois dans l'organisme les furcocercaires qui ont perdu leur appendice caudal deviennent des schistosomules qui migrent dans le tissu cutané, gagnant la circulation veineuse, le coeur droit et, empruntant la circulation pulmonaire, le coeur gauche et la circulation générale; de là par la circulation mésentérique, elles gagnent le système porte et le foie où elles deviennent adultes en 6 à 8 semaines.

III. EPIDEMIOLOGIE

I - Réservoir de parasite

. Habituellement, c'est l'homme parasité, seul, qui infeste par ses excréments contenant des oeufs les collections d'eau.

. Les animaux, notamment les singes peuvent également représenter un réservoir du parasite.

2 - L'eau

L'épidémiologie est liée aux collections d'eau que le sujet parasité infeste et où le sujet sain se contamine. Le vecteur-hôte intermédiaire assure la transmission et la multiplication du parasite.

Toute collection d'eau n'est pas favorable à la vie des mollusques-vecteurs. Il faut une eau douce, tiède (29-30°), calme (mares, marigots), riche en végétaux aquatiques.

3 - La répartition géographique

En Afrique la bilharziose intestinale sévit en Afrique Orientale depuis l'Egypte jusqu'en Afrique du Sud ainsi qu'à Madagascar et en Afrique de l'Ouest dans toute la zone intertropicale.

En Amérique, elle est répandue dans toute la zone intertropicale et aux Antilles.

4 - La population réceptive

Toute la population saine ou déjà infestée est réceptive. Elle menace surtout les sujets "neufs" : enfants, touristes, non antérieurement infestés.

5 - Facteurs favorisants :

a/ *L'âge* : l'enfant surtout est réceptif faute d'immunisation et parce qu'il barbote dans les eaux infestées aux heures les plus chaudes c'est-à-dire lorsque l'émission cercarienne est la plus importante.

b/ *La profession* : sont exposées les professions en rapport avec les collections d'eau : les pêcheurs, les riziculteurs, les ouvriers qui entretiennent les canaux d'irrigation.

c/ *Le sexe* : les femmes sont plus souvent atteintes à cause des travaux ménagers.

d/ *Le sous-développement et son absence d'hygiène.*

e/ *Les déplacements de population et le développement des cultures irriguées.*

6 - Aspects épidémiologiques

Le plus souvent, l'évolution est endémique car ce sont des maladies chroniques, à cause de la longévité du ver, de la résistance imparfaite du malade et des réinfestations.

Cette endémie dans une région donnée n'est pas homogène. On observe de petits foyers de bilharziose autour des points d'eau infestés. Certains villages peuvent être très contaminés, d'autres indemnes. Dans un même village certaines familles sont plus parasitées que d'autres, selon leurs rapports avec les points d'eau.

IV. IMMUNOLOGIE DANS LA BILHARZIOSE

Ainsi qu'il a été dit dans l'historique celle-ci domine la compréhension de la maladie.

1 - Les antigènes sont de deux ordres :

- Antigènes somatiques provenant des schistosomules, des adultes ou des oeufs se trouvant dans le sang ou les tissus;

- Antigènes provenant des produits du métabolisme du parasite.

Par ailleurs l'adaptation du parasite à l'hôte basée sur la synthèse de protéines semblables à celles de l'hôte (les tissus environnant le parasite constituant une sorte de matrice pour cette synthèse protéique) induisant en erreur les défenses immunitaires de l'hôte constitue le phénomène de l'immuno-adaptation par induction.

2 - Les anticorps bilharziens

Formés en partie par des IgG et des IgM ces anticorps apparaissent dans les 15 jours suivant l'infestation et sont anticercariens. Les anticorps anti-adultes apparaissent vers les 6° ou 8° semaines et augmentent progressivement avec apparition à la 12° semaine d'anticorps anti-oeufs.

La transmission au fœtus d'antigènes et d'anticorps avant la maturation du système immunitaire (RAYNAUD, M. [87]; COLETTE, J. [18]) peut empêcher ultérieurement les cellules immuno-compétentes de reconnaître des antigènes comme étranger.

3 - L'immunité à médiation cellulaire

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée due à l'oeuf de *S. mansoni* et dont l'expression est constituée par la formation de granulomes spécifiques. Cette réaction sera détaillée plus loin dans les lésions anatomiques.

V. CLINIQUE

1 - Les accidents cutanés lors de la pénétration de la larve se résument à un prurit, un érythème ...

2 - L'incubation silencieuse dure de trois à quatre semaines.

3 - La phase toxémique, migration des larves à travers l'organisme, dure de un à trois mois.

Les symptômes sont variables :

- Signes généraux intenses avec hyperthermie à 39-40°C, céphalées rebelles, frissons, sueurs, arthralgie, myalgies.
- Phénomènes allergiques à type d'urticaire, oedèmes fugaces.
- Splénomégalie
- Troubles gastro-intestinaux plus ou moins intenses, hépatite aiguë anictérique.
- Troubles respiratoires : toux, dyspnée, douleurs thoraciques.

Un signe est cependant constant : une eosinophilie importante s'installant rapidement.

4 - La période d'état est la période de la ponte. Un syndrome diarrhéique traduit la maladie : les selles molles deux - trois fois par jour avec mucus et sang, s'accompagnant de douleurs abdominales sub-aigues, de ténésmes sans épreintes, de rectorragies, puis la diarrhée devient intermittente.

Parfois un tableau dysentérique demande à être différencié de l'amibiase. A cette période, l'eosinophilie tend à baisser lentement.

5 - Les complications peuvent être :

- . Locales : la polypose rectale avec possibilité d'hémorragies par rupture ou sphacèle, d'un syndrome occlusif par prolifération, de rétrécissement ou de sub-occlusion par sclérose inflammatoire.
- . Distales par des oeufs en position aberrante :
 - cirrhose du foie avec ascite et hémorragies,
 - splénomégalie, syndrome de Banti,
 - appendicite, péritonite,

- neurologiques par embolisation d'oeufs :

1/ *Cérébrale* :

- Aiguë, avec température, syndrome méningé, troubles psychiques moteurs et sensitifs
- Chronique : comitialité, HIC ...

2/ *Médullaire* myélite transverse, compression médullaire.

- pulmonaires :

Aiguë : états asthmatiques, hémoptysie

Chronique : coeur pulmonaire bilharzien d'Ayerza.

- Cutanées : lésions papulovésiculaires suivant les trajets veineux.
- Plus rarement des atteintes génitales surtout féminines responsables d'avortements et de grossesses extra-utérines.

VI. DIAGNOSTIC

1 - Examens d'orientation

Augmentation de la vitesse de sédimentation, anémie et surtout eosinophilie.

L'augmentation du taux des polynucléaires eosinophiles n'est pas immédiate. A la suite de la pénétration du parasite, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles apparaît en premier. Puis l'eosinophilie s'installe et croît rapidement. Le taux passe alors par un maximum et chute d'une façon de plus en plus lente vers la normale. C'est la courbe en "coup d'archet" de LAVIER.

"La détermination isolée du taux d'eosinophilie aura peu de valeur par rapport à la comparaison des taux successifs qui renseignent sur l'évolution et permettent de situer l'ancienneté de l'infection parasitaire" (LAVIER).

En effet, plus un pourcentage important de polynucléaires eosinophiles est trouvé, plus on se trouvera en début de maladie.

2 - Diagnostic de certitude

Il est basé sur la découverte des oeufs caractéristiques de *Schistosoma mansoni* : de dimensions 130 microns sur 60 microns et porteurs d'un éperon latéral.

a/ par l'examen coprologique

direct ou après enrichissement par les techniques de KATO et de HAWGOOD-RIDLEY. Eventuellement, on pratique un test de viabilité.

b/ par biopsie de la muqueuse rectale sous rectoscopie.

3 - Diagnostic indirect sérologique

Il consiste à mettre en évidence les anticorps anti-schistosomes ; mais il ne différencie pas les diverses variétés de schistosomes et l'apparition des anticorps est relativement tardive. Les réactions utilisées sont :

a/ L'intradermoréaction,

b/ la réaction de déviation du complément,

c/ mais surtout l'immunofluorescence.

C'est une méthode sensible, facile et spécifique à partir de 1/10. Sa fidélité est estimée à 98 % par le Professeur COUDERT et coll. (20). Le taux significatif est de 1/40 . L'apparition des anticorps fluorescents est tardive : selon LAVERDANT 76 % des bilharziens sont positifs au 6^e mois de la maladie, 100 % au 9^e mois (46).

d/ Autres examens sérologiques :

- Réaction de VOGEL-MINNING
- Immunoélectrophorèse
- Test de précipitation circum-ovale
- Dosage des IgE sériques : COX (24).

4-La laparoscopie et la ponction-biopsie hépatique

Ces deux examens permettent l'étude anatomopathologique de l'atteinte bilharzienne (58, 71).

Nous avons déjà établi clairement dans le chapitre précédent le rôle pathologique de l'oeuf.

Toutefois, les adultes dès leur mort, dans les vaisseaux, entraînent la formation d'un granulome : on a parlé de phlébite vermineuse.

Les oeufs une fois pondus ont des destinées différentes :

- Ils peuvent rester sur place soit dans la paroi d'un organe creux et y provoquer, lorsqu'ils ne sont pas éliminés, une réaction inflammatoire évoluant vers la sclérose, soit en localisation ectopique après migration des schistosomules.
- Ils peuvent être embolisés. Ils seront alors piégés par le premier filtre qu'ils rencontrent, en général, le foie.

Les oeufs intratissulaires provoquent soit des lésions mécaniques (rares), soit une réaction inflammatoire variable selon l'état immunitaire de l'hôte.

Ils vont mourir en 21 jours après être devenus embryonnés au 6^e jour puis, durant les 15 jours suivants, avoir lâché des antigènes à travers leur coque poreuse. Il se constituera alors un granulome autour de ces enzymes antigéniques, de leurs excréments (pigment bilharzien) et des produits d'autolyse.

Le granulome bilharzien ou bilharziome

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée spécifique aux antigènes de l'oeuf bilharzien.

"Sa structure concentrique (en pelure d'oignon) représente une barrière limitant la diffusion des substances éliminées par l'oeuf dans les tissus voisins. Schématiquement, les granulomes montrent trois zones concentriques dont la composition cellulaire varie en fonction de la maturation du miracidium et de l'évolution de la maladie. Au contact de l'oeuf, on trouve une zone riche en macrophages et en cellules épithélioïdes. La deuxième couche, la plus large, est essentiellement granulocytaire au début, elle devient lymphocytaire au cours de l'évolution chronique de la maladie.

Elle représente le site d'une réponse immunologique spécifique aux substances éliminées par l'oeuf.

Avec la maturation du granulome, une couche externe de fibroblastes forme progressivement une coque fibreuse qui limite le granulome. A la mort de l'oeuf, cette coque s'épaissit et forme lentement une sphère fibreuse qui occlut définitivement le radicule veineux portal." J.A. GRIMAUD et R. BOROJEVIC (36).

La coalition des cellules épithélioïdes aboutit à la formation de cellules géantes plurinuclées de type MULLER lorsque l'oeuf se comporte en corps étranger inerte le granulome n'étant alors plus le bilharziome spécifique décrit plus haut ou de cellules géantes de type LANGHANS dans le bilharziome spécifique.

Ce granulome peut atteindre 100 fois la taille de l'oeuf (WARREN). Il peut être visualisé macroscopiquement par la laparoscopie ou la rectoscopie.

Outre la granulomatose, au niveau du foie se constitue la fibrose en tuyau de pipe décrite par SYMMERS en 1904 : "comme si de nombreux tuyaux de pipe d'argile blanche avaient été enfoncés sous différents angles à travers la surface".

Cette fibrose de SYMMERS comporte différents éléments apparaissant dans l'évolution de la maladie (GRIMAUD 36):

- 1/-Hypertension portale présinusoïdale de départ par obstruction du flux sanguin à l'entrée des sinusoïdes.
 - Hypertension sinusoïdale par hypertrophie compensatoire du réseau artériel hépatique.
 - Hypertension post-sinusoïdale avec la régénération modulaire de la cirrhose post-nécrotique installée secondairement.
- 2/ Portite bilharzienne : infiltrat inflammatoire portal lymphoplasmo-cytaire et eosinophile peu important.
- 3/ Fibrose portale cicatricielle, par dégradation progressive des parois vasculaires comportant des fibroblastes, des cellules musculaires lisses et des myofibroblastes (GRIMAUD 37).

Le pigment bilharzien est retrouvé en mottes à l'intérieur et hors des granulomes.

Tous ces éléments : fibrose, pigmentation, granulomatose, hypertension, sont visibles laparoscopiquement.

VI. TRAITEMENT

Il est d'autant plus bénéfique que précoce. Nous ne ferons que citer pour mémoire les anciens médicaments, dérivés de l'antimoine : le tartre émétique, l'anthiomaline.

Actuellement le traitement de la bilharziose fait appel à :

1 - L'Ambilhar (niridazole)

. *Mode d'action (92)* : l'Ambilhar a une action schistosomicide. Cependant un premier temps, il inhibe la ponte ovulaire par altération des gonades des vers adultes. D'autre part, il entraîne la migration des vers adultes de *Schistosoma mansoni* hors des veines mésentériques vers le foie : la phagocytose, l'autolyse, finissent de les détruire.

- . *Posologie* : 25 mg/kg de poids/jour.
 - Il se présente en comprimés de 100 et 500 mg.
 - Pour un adulte de 60 kilogrammes la posologie est trois comprimés de 500 mg en une ou deux prises par jour pendant huit jours.
- . *Les résultats* atteignent 70 % de guérison pour la bilharziose à *S. mansoni*.
- . Il possède *des effets secondaires* à type de céphalées, courbatures, asthénie, douleurs abdominales (50 %), états nauséux, vomissements, troubles neuropsychiques (20 %).

Un malade sur trois le supporte bien.

2 - Les médicaments nouveaux

a/ *Les thioxanthones* : l'*HYCANTONE*

- L'administration se fait en une seule injection intramusculaire à la posologie de 3 mg/kg.
- D'action et d'efficacité identique à l'Ambilhar mais toxique pour le foie, il n'est pas employé dans la bilharziose intestinale.

b/ *Les organophosphorés* : le *METRIFONATE* (2)

Non actif sur *Schistosoma mansoni*.

c/ *L'oxamniquine* : *MANSIL*, Pfizer

- Très actif sur *S. mansoni*, il s'administre soit en une seule injection intramusculaire très douloureuse à la posologie de 7,5 mg/kg, soit per os :
 - . 20 mg/kg en une prise unique
 - . 10 mg/kg/j en deux jours.
- Le succès thérapeutique atteint 95 %.
- Les effets secondaires sont représentés par des vertiges (35 %), céphalées, nausées.

Parfois on note une augmentation des S.G.P.T. (15 %) tandis que les S.G.O.T. restent normales.

VII. PROPHYLAXIE

L'endémie de la bilharziose peut être réduite à trois niveaux :

- le réservoir de parasite
- les mollusques
- la contamination.

- 1 - Stérilisation du réservoir humain par traitement de masse, justifiant les recherches de nouvelles molécules schistosomiades efficaces.

Les avantages sont représentés par la stérilisation du réservoir, la guérison des malades, la prévention des lésions chroniques chez le jeune.

Les inconvénients sont le prix élevé et la réinfestation possible trois mois après ce traitement.

- 2 - La destruction des mollusques nécessite la mise en oeuvre de différents moyens :

- suppression de leur habitat en modifiant leur écologie,
- l'emploi de molluscicides
- la lutte biologique : utilisation d'espèces concurrentes et prédatrices des mollusques : certains poissons, oiseaux, utilisation de bactéries, de virus.

- 3 - Réduction de la contamination par l'hygiène

L'éducation sanitaire est longue à porter ses fruits. Elle se fait en expliquant aux indigènes des pays d'endémie :

- la nécessité de se faire traiter dans un dispensaire,
- les modes de contamination (toilette - bains - rizières - dangers des eaux dormantes),
- comment l'homme contamine les eaux par les selles, surtout en saison des pluies entraînant les excréments vers les marigots.

MATERIELS ET METHODES

Notre expérimentation a comporté deux volets :

1. Vérifier si le singe *Erythrocebus patas* était un bon modèle expérimental pour l'étude de la bilharziose à *Schistosoma mansoni* et, dans l'affirmative :
2. procéder à l'essai thérapeutique d'un dérivé du dinitrothiophène proposé par les Laboratoires HOFFMAN-LAROCHE pour le traitement de la bilharziose intestinale.

I. ETUDE EXPERIMENTALE DE LA BILHARZIOSE INTESTINALE CHEZ ERYTHROCEBUS PATAS

1 - Les singes

10 singes de l'espèce *Erythrocebus patas* (nom commun : patas, famille des Cercopithécidés; sous-ordre des anthropoïdes) furent capturés dans la région de Bobo-Dioulasso. Ils furent isolés en cage, en quarantaine durant 10 à 15 jours, examinés et déparasités si besoin.

Neuf de ces singes ont servi à cette étude, l'un (n°1) servant de témoin, les huit autres (n° 2 à 9) devant être infestés.

La nourriture fut variée : fruits, féculents ...

2 - Mode d'obtention des cercaires infestantes

Pour l'infestation des singes, les cercaires de la souche africaine de *Schistosoma mansoni* furent utilisées.

Les mollusques vecteurs de cette souche, *Biomphalaria pfeiffeiri*, (KRAUS) furent récoltés dans la nature et placés dans un aquarium dont l'oxygénation était artificielle et dont l'eau était celle du réseau de distribution de la ville de Bobo-Dioulasso. L'alimentation des mollusques est assurée par des végétaux identiques à ceux que l'on rencontre dans les marigots.

La récolte des furcocercaires infestantes est artificiellement induite en présence d'une source lumineuse, chauffante, après avoir déposé le mollusque dans une boîte de Petri remplie d'eau naturelle.

L'émission cercarienne est contrôlée à la loupe, tout comme la numération pratiquée avant l'infestation.

3 - Technique d'infestation des animaux

L'infestation des singes par les furcocercaires de *S. mansonii* est transcutanée sur peau non rasée.

Un récipient muni d'une ouverture d'un diamètre de 5 centimètres, contenant les furcocercaires en milieu aqueux, qui ont été numérées, est appliqué sur la face antérieure de l'avant-bras d'un singe maintenu par un aide pendant 45 minutes.

Les singes furent infestés par 250 ou 500 cercaires selon le tableau :

Singe n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de cercaires	0	500	250	500	250	250	500	500	250

4 - Techniques de surveillance des animaux

a/ Clinique

Surveillance en particulier de l'appétence, de l'activité, du comportement, de la température rectale et du poids corporel.

b/ Hématologique

Des hémogrammes furent pratiqués par ponction au pli du coude par sang veineux. La coloration des lames employées fut celle, classique, de May-Grünwald-Giemsa.

- Avant infestation pour déterminer les normes chez *Erythrocebus patas*, mais aussi, et surtout, pour éliminer la possibilité de présence d'un parasite sanguicole de ces animaux présumés sains.

- Après infestation pour contrôler les modifications éventuellement induites par *S. mansoni*.

c/ Urinaire

Les examens d'urines, recherche d'hématurie, de protéinurie, de glycosémie, du pH, se firent avec les bandelettes réactives Ames.

Des ponctions sus-pubiennes furent pratiquées devant certaines anomalies constatées lors de ces examens d'urine.

d/ Dosage des transaminases glutamique oxalo-acétique (TGO) et glutamique pyruvique (TGP) durant le cours de la maladie.

e/ Surveillance parasitologique

La surveillance parasitologique se fit en deux étapes :

- avant infestation, durant 10 à 15 jours : contrôle des selles pour éliminer une helminthiase naturelle.

- après infestation, durant 3 jours avant le sacrifice : étude de la cinétique d'élimination des oeufs de *S. mansoni*.

Dans les deux cas on fit appel :

- à l'examen direct, utilisant deux lames : une parcelle fécale était délayée directement dans une goutte d'eau physiologique déposée sur une lame.

- à la technique de KATO et MIURA (1954) utilisant trois lames : un frottis de 50 mg environ de fèces fut recouvert d'une lamelle de cellophane imprégnée d'une solution glycérine - vert malachite et mis à éclaircir durant une heure environ à la température du laboratoire ou 20 à 30 minutes à 34-40°C. La numération se fait au microscope sous faible grossissement.

- à la technique de HAWGOOD-RIDLEY (1956) utilisant quatre lames, simplification de la méthode de RITCHIE (1948). Les selles furent délayées dans une solution aqueuse saline formolée (9 p. 1000 de chlorure de sodium et 10 p. 100 de formol). La dilution est tamisée, émulsionnée avec de l'éther, puis centrifugée.

- au test de viabilité qui fit appel à deux techniques :

- 1°/ Examen des oeufs éliminés dans les selles au microscope, pour noter la présence des battements des cils vibratiles et des contractions de l'embryon plus ou moins mature.

- 2°/ Par dilution d'un peu de fèces dans l'eau du robinet à 20 ou 30°, on provoquait l'éclosion des oeufs VIABLES et l'émission du miracidium que l'on observait à la loupe pour le voir nager.

Fut pratiqué également le décompte des vers adultes présents dans les veines mésentériques et porte des singes n°2, 4, 7 et 8 après autopsie le 78^e jour.

f/ Surveillance sérologique avant et après infestation

La technique sérologique utilisée fut celle de l'immunofluorescence indirecte utilisant comme antigènes un broyat de *S. mansoni* lyophilisé, de *Setaria labiato-papillosa* et de *Plasmodium falciparum* dont la préparation fut la suivante :

- 1°/ Antigène de *S. mansoni* : LEVIGUELLOUX J., BOCHE R., ROUX J., ALAUSE P. (5)

Des souris furent inoculées avec 300 furco-cercaires par animal, soit par balnéation, soit par injection sous-cutanée. Il fallut

attendre au moins huit semaines avant de sacrifier les animaux pour obtenir une récolte satisfaisante de vers adultes et surtout d'oeufs mûrs. Les souris furent tuées par l'éther après avoir reçu une injection d'héparine; les schistosomes furent extraits par perfusion du foie et du système porte; les vers furent lavés trois fois 5 minutes dans une solution tampon pH 7,2 contenant 2 p. 100 de formol, puis trois fois dans une solution à 5 p. 100 de saccharose en eau distillée; ils furent placés dans des tubes à lyophiliser à raison de 50 vers par tube dans la solution de saccharose et lyophilisés.

Il était nécessaire de broyer très soigneusement les vers; Fut utilisé un broyeur homogénéiseur SL MH 13 (Serlabo); les parasites furent transvasés dans la cuve et broyés à sec en mélangeant une fois le broyat avec une aiguille en cours d'opération, puis l'homogénéisation fut achevée après avoir ajouté 1 goutte (0,05 ml) de tampon pH 7,2; la pâte obtenue fut diluée avec 1 ml de tampon pH 7,2 de manière à obtenir 7 à 8 fragments de 20 à 40 microns par champ avec un objectif de 40 X. Un tube lyophilisé permet d'obtenir 50 lames portant chacune 2 cercles, donc de réaliser 100 réactions. La suspension obtenue fut répartie avec une pipette Pasteur sureffilée, en couche mince recouvrant la totalité des cercles de 0,8 cm de diamètre gravés sur les lames de verre ordinaire. Les lames prêtes pour l'emploi, leur conservation peut se faire plusieurs mois à -20°C.

2°/ *Antigène de Setaria labiato-papillosa* (PLOUVIER S., SELLIN B., LEROY J.C. et BAUDOIN C. 76)

Setaria labiato-papillosa, filaire des bovidés, fut obtenue à l'abattoir de Bobo-Dioulasso sur les boeufs. L'antigène fut lavé trois fois cinq minutes dans de l'eau tamponnée contenant 2 p. 100 de formol, puis trois fois cinq minutes dans une solution de saccharose à 5 %. Les vers furent répartis à raison de 50 vers par tube de lyophilisation. Puis, une fois lyophilisés, ils furent broyés. Un cm³ de tampon fut ajouté par tube; la solution ainsi obtenue fut ensuite répartie sur des lames à trois cercles; on les laissa sécher et on les mis à -20°C.

3°/ *Antigène de plasmodium falciparum* (ROUX, J.; PICQ, S.S.
et MARCADET, Y. 81)

Il s'agissait de l'antigène homologue responsable de l'endémie locale du paludisme.

Chez un sujet faisant un accès de palustre, on préleva dans un tube contenant un anticoagulant 10 cc de sang. On laissa décanter, on jeta le surnageant et on garda le culot qui fut lavé dans du tampon pH 7 trois ou quatre fois jusqu'à éclaircissement du surnageant (centrifugation). Selon la densité parasitaire le culot fut ensuite dilué soit au 1/10^e, 1/20^e, 1/30^e, 1/2 ou au 1/3. Après dilution on répartit la solution sur une lame à trois cercles, on laissa sécher puis on mit au congélateur à -20°C.

Les examens sérologiques furent pratiqués :

- Avant infestation pour contrôler que les animaux étaient indemnes d'anticorps antischistosomes, antipalustres et antifilariens.

- Après infestation : l'immunofluorescence indirecte utilisant *S. mansoni* en broyat permit de suivre l'apparition et la cinétique des anticorps fluorescents sériques antischistosomes. Pour cela, pour chaque sérum, 6 dilutions (du 1/20 au 1/640) ont été testées.

g/ Examens anatomopathologiques

Au cours de la nécropsie des animaux au 78^e jour d'infestation parasitaire expérimentale par *S. mansoni*, il a été pratiqué chez quatre animaux (n°2, 4, 7 et 8), un examen anatomopathologique comportant une étude :

. macroscopique : poids des organes éviscérés, aspects des lésions viscérales in situ.

. microscopique : prélèvement de fragments de cerveau, coeur, foie, poumon, vessie, tube digestif, rate, rein. Après fixation dans le Bouin-Holland-sublimé, inclusion en paraffine, la coloration par l'hémalum-éosine-safran a été utilisée pour vérifier la présence ou l'absence des lésions histologiques provoquées par *S. mansoni*.

II. ESSAI THERAPEUTIQUE DU R0-11-0-761

Onze singes de l'espèce *Erythrocebus patas* furent infestés par 250 cercaires environ d'une souche africaine de *S. mansoni*, par voie transcutanée. L'animal témoin n°1 et les sept animaux infestés non traités étudiés ci-dessus (n°2 à 9) ont été utilisés à titre de contrôle.

La molécule qui fait l'objet de cet essai, le R0-11-0-761, est le 3-(3,5 dinitro-2-thienyl)thiazolidine, dérivé des dinitro-thiophènes. Elle se présente sous l'aspect d'une poudre.

Le tableau n°1 résume la répartition des onze animaux traités en fonction de la dose du R0-11-0-761 et du jour d'application de celle-ci par rapport à la date de l'infestation.

Il n'y eut pas de problème d'administration du médicament : un cylindre fut découpé dans des bananes épluchées et sectionnées puis remis en place après avoir disposé la poudre à cet endroit. Les animaux, que l'on n'avait pas nourri la veille au soir, se jetaient sur ces bananes le matin. On était sûr ainsi que toute la dose était absorbée.

L'appréciation des effets du R0-11-0-761 sur ces singes infestés puis traités fut clinique, parasitologique et histologique selon les méthodes et techniques décrites dans le paragraphe précédent.

L'autopsie des singes fut pratiquée le 78^e jour sauf celle de l'animal n°22 décédé au 38^e jour d'infestation et de l'animal n°24 décédé 2 mois après infestation.

LOTS	N° SINGES	TRAITEMENT	
		DEBUT/INFESTATION	DOSES
I	11, 12, 13	20° jour	150 mg/kg/jour pendant 3 jours
II	14, 15, 16	20° jour	200 mg/kg/jour pendant 2 jours
III	17, 18 19, 20	55° jour	150 mg/kg/jour pendant 3 jours
IV	10	7° mois	100 mg/kg/jour pendant 3 jours

TABLEAU N° 1 - Répartition des onze animaux traités en fonction de la dose du RO-11-0-76I et du jour d'application de cette dose par rapport à la date d'infestation.

RESULTATS

I. ETUDE DE LA BILHARZIOSE EXPERIMENTALE

1 - Cliniques

Un animal sur les huit infestés (n°6) est décédé dans le mois suivant l'infestation par les furcocercaires de *S. mansoni*. Une ankylostomiase associée fut probablement responsable de sa mort malgré le traitement mis en oeuvre contre cette helminthiase.

Les autres animaux (témoin et infestés) montrèrent une appétence, un comportement et une activité sans anomalie. La température rectale fut notée à 39°3C ($\pm$ 0,7°C) avant et après l'infestation parasitaire.

Les poids en kg furent relevés le jour de l'infestation et le jour de l'autopsie, le 78^e jour :

	N° DES SINGES								
JOUR	1	2	3	4	5	6	7	8	9
J ₀	3,5	2	2,7	1,7	1,7	1,5	2,1	3,7	2,5
J ₇₈	4	2	2	1,8	2		2	4,1	2,5
J ₇₈ - J ₀	+ 0,5	0	- 0,7	+ 0,1	+ 0,3		- 0,1	+ 0,4	0

2 - Hémogrammes

Chez le singe témoin, dix hémogrammes furent pratiqués :
tableau n°2, page suivante.

N° D'ORDRE DES HÉMOGRAMMES PRATIQUES CHEZ LE TÉMOIN										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	MOY
Hématies en millions	4,88	4,4	4	4,4	4,12	3,8	4,7	4,2	3,6	4,21
Leucocytes	6200	4200	3000	1400	8600	10600	5600	2400	7400	4960
Polynucléaires neutrophiles en %	40	64	24	17	38	65	41	28	71	44,3
Eosinophiles $\frac{n}{mm^3}$ en %	124 2	84 2	60 2	14 1	32 1	530 5	0 0	192 8	0 0	103,6 2,1
Basophiles en %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocytes en %	22	9	42	46	14	20	33	43	11	23,2
Monocytes en %	36	25	31	36	30	10	26	16	17	25,2
Hématocrite en %	45	38	32	38	45	40	50	43	35	42,1

TABEAU N° 2 - Hémogrammes chez le singe témoin et moyennes de ceux-ci.

Chez les singes parasités, les hémogrammes pratiqués avant l'infestation (jour 0), le jour d'autopsie (J 78) et à différentes dates selon les singes figurent au tableau n°3, page suivante.

La comparaison de la moyenne des hémogrammes chez les animaux parasités et des hémogrammes chez le témoin figure au tableau n°4, page 45.

Le volume globulaire moyen (V.G.) (hématocrite $\times 100/\text{nombre d'hématies par mm}^3$) n'a pas varié.

Enfin l'examen des frottis n'a pas permis de mettre en évidence des parasites sanguicoles.

3 - Analyses urinaires

La recherche d'une hématurie, d'une glycosurie et de pigments biliaires dans les urines des animaux infestés fut constamment négative avant et après infestation.

Par contre, une protéinurie discrète et transitoire put être observée chez les animaux infestés et le témoin.

La ponction sus-pubienne ne put fournir aucun élément supplémentaire permettant d'élucider cette protéinurie.

Le pH urinaire fut constamment basique (entre 8 et 9).

4 - Dosage des transaminases en cours d'infestation

Le dosage des transaminases glutamo-pyruviques (TGP) et oxalo-glutamiques (T.O.G.) fut effectué deux fois chez le témoin et une fois chez les animaux parasités et donna les résultats figurant dans le tableau n°5, page 45.

TABLEAU N° 3 - Hémogrammes pratiqués chez les singes infestés avant infestation (jour 0), durant l'infestation et le jour de l'autopsie (jour 78) .

Polynucléaires										
SINGES N°	JOUR	HEMATIES (millions)	LEUCOCYTES	NEUTRO- PHILES %	EOSINO- PHILES % ! n/mm ³	BASO- PHILES %	LYMPHO- CYTES %	MONO- CYTES %	HEMATO- CRITE %	
2	0	4,76	3800	51	1	38	0	40	8	50
	30	5	4000	37	7	280	0	36	20	42
	40	4,5	6200	88	4	248	0	34	14	52
	78	4,8	21000	53	2	420	0	32	13	50
3	0	5,12	8200	48	4	328	0	18	30	50
	78	4,5	11600	76	8	928	0	7	9	42
4	0	4, 2	7000	38	1	70	0	48	0	50
	30	4,3	2000	36	3	60	0	33	40	33
	78	3,6	5200	39	3	156	0	35	23	32
5	0	5,52	6200	16	0	0	0	13	53	50
	30	4,2	1400	18	3	42	0	40	39	?
	78	5,12	10000	72	3	300	0	13	12	45
7	0	5, 24	9400	67	1	94	0	17	15	52
	78	5	11200	51	17	1904	0	18	14	52
8	0	5,8	8400	21	0	0	0	25	54	50
	40	4,4	3200	55	13	416	0	10	22	40
	78	4,6	14600	10	20	2920	0	50	11	45
9	16	4	5200	64	1	52	0	12	23	40
	78	4,48	11800	57	14	1652	0	17	12	42

		TEMOINS	PARASITES	
			avant infestation	au 78° jour [nécropsie]
Hématies		4 210 000	4 910 000	4 580 000
Leucocytes		4 860	7 166	16 628
PO- LY- NU- CLE- AI- RES	Neutrophiles %	44,3	40	51
	Eosinophiles %	2,1	1	9,5
		103,6	88,3	1 183
	Basophiles %	0	0	0
	Lymphocytes %	28,2	27	24
Monocytes %		25,2	29	13
Hématocrite %		42,1	50	44

TABLERAU N° 4 - Comparaisons des moyennes des hémogrammes chez le singe témoin et les singes parasités.

		T.G.O.	T.G.P.
TEMOIN	1	120	230
		80	180
P A R A S I T E S	2	62	180
	3	47	92
	4	87	195
	5	-	-
	7	72	175
	8	47	92
	9	40	120

TABLERAU N° 5 - Dosage des transaminases chez le singe témoin et les singes parasités. (unités Karmen)

5 - Parasitologiques

Avant l'infestation les singes étaient indemnes de l'infestation *Schistosoma mansoni*. L'examen des selles n'a pas montré d'oeufs.

L'apparition des oeufs dans les selles a été initialement surveillée tous les jours et notée par rapport au jour de l'infestation parasitaire : tableau n°5 bis ci-dessous.

N° SINGES	2	3	4	5	7	8	9
JOUR APRES INFESTATION	50	37	52	51	41	41	43

Puis, la numération des oeufs fécaux a été pratiquée sur 2, 3 ou 4 lames selon que cette recherche était effectuée respectivement par la méthode directe ou les techniques de KATO et de HAWGOOD. Leur viabilité a été constamment retrouvée. Les résultats concernant la cinétique des oeufs dans les selles dans les trois jours précédant l'autopsie figurent dans le tableau n°6, page suivante.

Le décompte et la caractérisation du sexe des schistosomes adultes présents dans les veines mésentériques et porte chez les quatre animaux autopsiés au 78^e jour d'infestation (n°2, 4, 7 et 8) figurent dans le tableau n°7, page 48.

6 - Sérologiques

Les sérums de tous les animaux se révélèrent avant infestation, indemnes d'anticorps immunofluorescents contre :

- *Plasmodium falciparum*
- *Setaria labiato-papillosa*.

Les résultats obtenus avant et après infestation avec *S. mansoni* sont résumés dans le tableau n°8, page 49.

SINGES	Méthodes Kato = K Direct = D Hawgood = H	JOURS AVANT SACRIFICE		
		J - 3	J - 2	J - 1
2	K	1, 20, 0	3, 11, 5	7, 2, 1
	D	3; 0	2 ; 0	5 ; 0
	H	22;19;23;22	16;17;19;1	39;46;27;7
4	K	1 ; 0 ; 0	2 ; 2 ; 0	3 ; 1 ; 0
	D	1 ; 0	3 ; 0	0 ; 0
	H	1; 1; 0; 0	2; 0; 0; 0	1; 0; 0; 0
7	K	1 ; 0 ; 0	1 ; 0 ; 0	1 ; 0 ; 3
	D	2 ; 0	1 ; 0	0 ; 0
	H	4; 3; 1; 0	0; 0; 0; 0	7; 7; 5; 7
8	K	0 ; 0 ; 0	0 ; 0 ; 0	0 ; 0 ; 0
	D	0 ; 0	0 ; 0	0 ; 0
	H	0; 0; 0; 0	0; 0; 0; 0	0; 0; 0; 0
3 5 9	H	Les nombres moyens d'oeufs éliminés quotidiennement se situent entre 47 et 53 pour 4 lames.		

TABLEAU N° 6 - Cinétique de l'élimination des oeufs chez les singes infestés 3 jours avant le sacrifice.

SINGES N°	Présence d'oeufs			Présence de vers adultes		
	Foie	Colon	Intestin grêle	Veines mésentériques		Veine porte
				Colon	Intestin grêle	
2	+	+	0	20 m.	0	72 m.
				15 f.	0	11 f.
4	+	+	0	1 m.	0	18 f.
				1 f.	0	9 im.
7	+	+	+	88 m.	?	131 m.
				51 f.		27 im.
8	0	0	0	0	0	2 m.
				0	0	1 f.

Légende : m. = mâle
f. = femelle
im. = immature

TABEAU N° 7 - Décompte et caractérisation du sexe des vers adultes présents dans les veines mésentériques et porte ; et recherche d'oeufs dans le foie, l'intestin grêle et le colon après autopsie des animaux infestés.

SINGE	Jour après infestation	Taux de dilution des sérums					
		1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640
2	0	+	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-
	60	+	+	+	+	-	-
3	0	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-
	45	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+
4	0	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-
5	0	+	-	-	-	-	-
	13	-	-	-	-	-	-
	45	-	-	-	-	-	-
	60	+	+	+	-	-	-
7	0	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-
	45	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-
8	0	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-
	45	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-
9	0	-	-	-	-	-	-
	16	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-
	60	+	+	-	-	-	-

TABLEAU N° 8 - Anticorps antischistosomes sériques immunofluorescents chez les singes parasités.

7 - Résultats anatomo-pathologiques

a/ Macroscopiques

Lors de la nécropsie au 78^e jour d'infestation des animaux n°2, 4, 7 et 8 le poids du foie, de la rate et des reins de ces animaux fut relevé : tableau n°9 page suivante.

Le singe témoin (n°1) ne fut pas sacrifié.

Au cours de l'évolution de la bilharziose expérimentale les lésions macroscopiques relevées à l'autopsie chez les singes 2, 4 et 7 sont les suivantes :

- Singe n°2 : granulations sur les anses intestinales non hémorragiques et sur le péritoine.
- Singe n°4 : présence d'une petite lame d'ascite dont les éléments cytologiques n'ont pas été étudiés. Les granulations blanchâtres sont retrouvées sur les lobes hépatiques, le péritoine et, volumineuses, sur la rate.
- Singe n°7 : petite lame d'ascite. Petites granulations sur le péritoine et le foie.
- Singe n°8 : kyste hépatique de la taille d'une noisette. Pas d'autre lésion.

b/ Histologiques

Nous avons observé des lésions non spécifiques et des lésions spécifiques.

b₁/ Lésions non spécifiques

Elles ont été constamment retrouvées chez les animaux autopsiés au niveau du gros intestin. Elles associaient une ulcération avec un aspect polypoïde de la muqueuse. Les ulcérations étaient le plus souvent multiples, superficielles et peu étendues. La polypose résultait de l'hyperplasie des couches glandulaires profondes prenant un caractère adénomateux. L'extériorisation intraluminaire de la néo formation était facilitée par une intense réaction inflammatoire sous-jacente

! Singes ! ! n° !	! Foie ! ! en g !	! Rate ! ! en g !	! Reins ! ! en g !	! Poids total ! ! en kg !
! 2 !	! 64,25 !	! 4,25 !	! 4,05 !	! 2 !
! 4 !	! 65 !	! 4,81 !	! 4,10 !	! 1,8 !
! 7 !	! 73,3 !	! 4,70 !	! 4,20 !	! 2 !
! 8 !	! 80 !	! 4,20 !	! 5,7 !	! 4,1 !

TABLEAU N° 9 - Poids des organes éviscérés à l'autopsie
des singes 2, 4, 7, 8 au 78° jour d'in-
festation.

qui s'accompagnait de phénomènes de vasodilatation importants. Ce processus inflammatoire non spécifique pouvait, dans certaines préparations, dilacérer la muscularis mucosae et venir au contact de la musculuse.

b₂/ Les lésions spécifiques

Elles étaient isolées ou associées aux précédentes au niveau du gros intestin et isolées au niveau du foie, de la rate, des poumons, des ganglions mésentériques et de l'intestin grêle.

Le coeur, les reins, la vessie, le cerveau sont demeurés constamment indemnes de toute atteinte bilharzienne sur les coupes histologiques examinées.

Les lésions spécifiques sont le fait des oeufs dont la répartition dans l'organisme des singes infestés nécropsiés figure dans le tableau n°7 page 48.

Nous avons observé les trois types classiques du granulome bilharzien :

- Le granulome exsudatif :

Formation plus ou moins arrondie, plus ou moins circonscrite, elle pouvait être centrée par un oeuf de *S. mansoni* ou par les débris de ce dernier. Il s'agissait alors de résidus articulaires, brun-clairs à l'hémalum-éosine-safran filamenteux, plus ou moins tortueux.

La zone centrale pouvait être le siège d'une nécrose acidophile, fibrinoïde.

En périphérie de cet ensemble nécrose fibrinoïde avec ou sans oeufs (et/ou ses débris) on notait surtout l'existence de cellules mononuclées. Leur cytoplasme acidophile comportait des limites floues. Leurs noyaux étaient ovoïdes, fusiformes ou arrondis selon le plan de coupe. La chromatine apparaissait peu dense. Leur disposition était pluristratifiée et des éléments cellulaires épithélioïdes venaient au contact des cellules parenchymateuses qu'elles repoussaient. Il n'a

pas été observé de fibrose en périphérie de ces nodules exsudatifs.

La disposition de ces cellules épithélioïdes dans le nodule bi-lharzien évoquait une disposition en "volute", en bulbe d'oignon pour celles qui jouxtaient la partie centrale. Elle était anarchique pour les éléments les plus excentriques.

On remarquait une infiltration lymphoplasmocytaire très discrète et le petit nombre d'éosinocytes.

Il n'a généralement pas été observé de cellules géantes, mais dans certains de ces nodules, on assistait à un "bouillonnement" de noyaux de cellules épithélioïdes, tassés les uns contre les autres.

- Le granulome productif

Ce stade comportait des cellules géantes en position centrale dans le nodule. Elles pouvaient renfermer des débris cuticulaires de l'oeuf de *S. mansoni* et, dans ce cas, les noyaux étaient disposés en couronne à la périphérie du cytoplasme des cellules types de LANGHANS. Les aspects s'associaient à une ambiance épithélioïde pauvre en lymphoplasmocytes.

Ces cellules géantes pouvaient dans certains cas constituer à elles seules le granulome.

Avec ou sans résidus cuticulaires, elle siège isolément en parenchyme (gros intestin surtout).

Elle prend alors plus volontiers le type MÜLLER, les noyaux sont centraux; la limite cytoplasmique acidophile tranche nettement sur le parenchyme avoisinant.

Dans certains cas, enfin, on assistait à un éclatement de la cellule géante. Le cytoplasme se fragmentait en plusieurs parties dont certaines étaient anuclées, alors que d'autres conservaient 4 ou 5 noyaux.

L'éosinophilie cytoplasmique dense, plus compacte évoquait un début de dégénérescence fibrinoïde.

Comme dans le stade précédent il y avait peu de polynucléaires éosinophiles.

- Le granulome cicatriciel

Au sens strict du terme, défini sur la présence de fibroblastes et de tissu fibreux, le granulome cicatriciel n'a pas été observé.

II. ESSAI THERAPEUTIQUE DU RO-11-0-761

1 - Résultats cliniques

Le tableau n°10, page suivante résume l'évolution de l'état général des onze singes traités au cours de l'expérimentation.

2 - Résultats parasitologiques

La cinétique d'élimination des oeufs par les animaux infestés puis traités figure dans le tableau n°11, page 56 pour les lots I et II, n°12, page 57 pour le lot III.

L'animal n°10 a été traité au 7^e mois d'infestation.

La moyenne des oeufs de *S. mansoni* éliminée avant le 207^e jour d'infestation a été de 10 oeufs par lame après enrichissement par la méthode de HAWGOOD. Après traitement (213^e jour) la cinétique d'élimination des oeufs de schistosomes a été celle figurant dans le tableau n°13, page 58.

L'autopsie de l'animal n°12, décédé 38 jours après l'infestation et 18 jours après le traitement a permis de récupérer quelques vers adultes. Celle de l'animal n°14 décédé 54 jours après l'infestation,

LOTS	Animaux N°	Etat général Amélioration : +	Date du décès (D) ou du sacrifice (S) après infestation.
I	11	0	S : 78° jour
	12	-	D : 38° jour
	13	0	S : 78° jour
II	14	-	D : 2° mois
	15	0	S : 78° jour
	16	0	S : 78° jour
III	17	+	S : 78° jour
	18	stationnaire	S : 78° jour
	19	stationnaire	S : 78° jour
	20	stationnaire	S : 78° jour
IV	10	+	S : 78° jour

TABEAU N° 10 - Evolution de l'état général des onze singes traités au cours de l'infestation expérimentale et date du décès ou du sacrifice par rapport au jour d'infestation.

LOTS N°	SINGES N°	Nombre de jours après infestation (I) et après traitement (T)													
		I	43	46	50	55	56	59	60	64	66	71	73	77	
I	T	23	26	30	36	36	39	40	44	46	51	53	57		
	11	0 ; 0 0 ; 0	—	3 ; 4 8 ; 3	—	3 ; 1	0 ; 0 0 ; 0	—	4 ; 4	6 ; 3	4 ; 3	2 ; 3	1 ; 3 ; 4 9 ; 3		
	13	0 ; 0 0 ; 0	—	—	—	3 ; 5	9 ; 23 19	—	8 ; 15	38 ; 46 34 ; 58	33 ; 36	10 ⁵ 93	33 ; 23		
	14	—	17 ; 7 3 ; 7	4 ; 0 0 ; 0	39 32	33 49	—	—	86 94	DECES	—	—	—		
II	15	1 ; 0	—	—	9 12	3 ; 4	3 ; 12 9 ; 11	—	13 6	7 ; 9	9 ; 11	10 3	64 ; 41 50 ; 55		
	16	1 ; 0 0 ; 3	—	2 ; 1 0 ; 0	3 3	0 ; 0 4 ; 1	4 ; 7 4 ; 8	9 ; 11 8 ; 7	5 ; 6 4 ; 5	7 ; 7 7 ; 8	10 ; 10 10 ; 16	6 3	2 ; 5		

TABLEAU N° 11 - Cinétique d'élimination des oeufs après traitement chez les singes infestés traités des lots I et II (traitement au 20° jour d'infestation).

LOTS N°	SINGES N°	Nombre de jours après infestation (I) et après traitement (T)													
		I	43	50	55	56	60	64	66	71	73	74	77	78	
		T			0	1	5	9	11	16	18	19	22	23	
	17	0		—	6; 13	6; 6 8; 6	8; 1 7; 5	10; 5	8; 10 11; 3	4; 1	—	1; 2	0; 0 0; 0	0; 0 0; 1	
III	18	0; 1 1; 0	1; 2 0	1; 3	1; 1	3; 0 1; 0	8; 7 6; 2	—	—	0; 0 0; 0	0; 0 0; 1	—	0; 0 0; 0	—	
	19	0	0; 1 0; 0	0; 0 0; 0	2; 0 0; 0	1; 0 1; 0	0; 0 0; 0	0; 0 0; 0	0; 0 0; 0	0; 0 0; 0	—	0; 0 0; 0	0; 0 0; 0	—	
	20	0	0; 0 0; 0	1; 0	0; 0	—	—	0; 1 0; 0	0; 0 0; 0	0; 0 0; 0	0; 0 0; 0	—	0; 0 0; 0	—	

TAB^{LEAU} N° 12 - Cinétique d'élimination des oeufs avant et après traitement chez les singes infestés traités du lot III (traitement au 55° jour d'infestation)

Légende : 4chiffres - enrichissement par méthode de Hawgood (4 lames, chaque chiffre est le nombre d'oeufs par lame).

1 ou 2 chiffres - examen direct (1 ou 2 lames).

JOURS APRES INFESTATION	JOURS APRES TRAITEMENT	NOMBRE D'OEUFs ELIMINES (HAWGOOD)
0 à 207		moyenne : 10 oeufs par lame ou jour
207		5 ; 12 ; 5 ; 9
210		1 ; 2 (examen direct) 3 ; 2 ; 0 ; 1
213	0	
215	2°	2 ; 2 ; 3 ; 1
217	4°	5 ; 0 ; 1 ; 3
222	9°	0 ; 0 ; 0 ; 0
224	11°	0 ; 0 ; 0 ; 0
228	15°	0 ; 0 ; 0 ; 0

TABLEAU N° 13 - Cinétique d'élimination des oeufs de schistosomes avant et après traitement le RO-11-0-761 chez le singe n° 10.

34 jours après la prise médicamenteuse a mis en évidence de nombreux schistosomes vivants.

3 - Résultats histologiques (tableau n°14 page suivante)

Différentes constatations ont pu être notées lors de l'examen microscopique des préparations histologiques.

Tout d'abord, il a été possible de mettre en évidence des vers adultes isolés (mâles ou femelles seuls) ou accouplés dans différents parenchymes (pour les singes n°11 et 13) (PHOTOGRAPHIE n°1). La localisation introparenchymateuse des schistosomes observés s'est révélée aberrante chez les mêmes animaux, et multiple pour un seul de ces deux mêmes singes (n°13).

En effet, l'animal n°11 a présenté un couple de Schistosomes au niveau du sinus marginal d'un ganglion mésentérique (PHOTOGRAPHIE n°2). Les localisations multiples et aberrantes observées chez le singe n°13 ont été pulmonaires, gastriques, spléniques et ganglionnaires (y compris l'intestin grêle).

Ensuite, les différents aspects lésionnels imputables à la Schistosomiase expérimentale ont été observés.

En effet, la présence d'oeufs de *S. mansoni* a donné lieu à la constatation de granulomes. Ceux-ci, observables au niveau de tous les parenchymes ont présenté des variations (taille - nombre et répartition).

Du point de vue histologique, l'aspect classique a été noté sous la forme d'une lésion constituée d'une réaction épithélio-giganto cellulaire entourée d'une couronne lymphoplasmocytaire, centrée sur un oeuf de *S. mansoni* (PHOTOGRAPHIE n°3). Mais dans un certain nombre de cas, l'oeuf n'a pas été vu ou sa présence ne se traduisait plus que par un résidu cuticulaire, intra-cellulaire.

Lots	Singes n°	Gros intestin	Intestin grêle	Foie	Poumon	Ganglion mesenteré	Rate	Estomac
I	11	+	+	+	+	schistosome	+	0
	13	+	schistosome	+	schistosome	schistosome	schistosome	schistosome
II	14	+	+	+	+	+	0	0
	15	+	+	+	+	+	0	0
	16	+	+	+	+	+	0	0
	17	+	+	+	+	+	0	0
III	18	+	+	+	+	+	0	0
	19	+	+	+	+	0	0	0
	20	+	+	+	+	0	0	0
IV	10	+	+	+	+	0	0	0

TABLEAU N° 14 - Répartition des lésions histologiques spécifiques de S. Mansoni dans les organes des animaux infestés traités.

Légende : + : présence de lésions

0 : absence de lésions

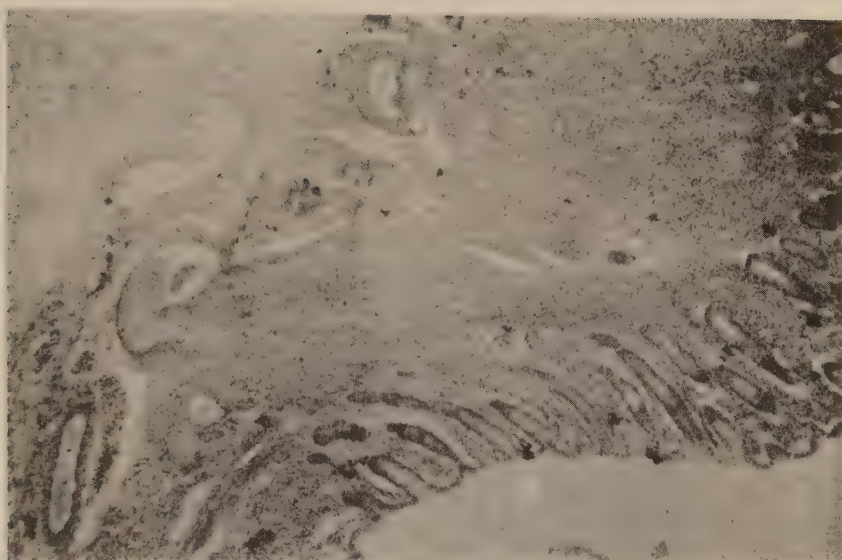


Photo N° 1 : Couple de schistosomes dans la sous-muqueuse du colon avec un oeuf sans réaction péri-ovulaire (X 35) H.E.S.



Photo N° 2 : Vers adultes dans le sinus marginal d'un ganglion mésentérique (X 80) H.E.S.

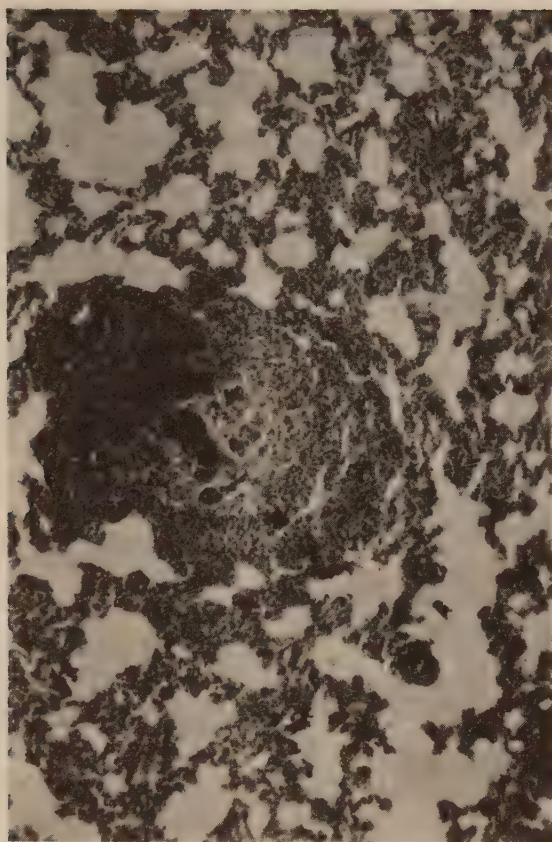


Photo N° 3 : Granulome pulmonaire (X 80)H.E.S.

Au niveau des muqueuses digestives, la présence d'oeufs de *S. mansoni* a été notée sans réaction granulomateuse, en particulier au niveau de la couche glandulaire. La nécrose, l'ulcération et l'hyperplasie de la muqueuse digestive ont fait partie du tableau histologique.

Le tableau n°14, page 60 résume la répartition des lésions histologiques observées par animal et par parenchyme.

Les cerveaux, reins, vessies des animaux ont été constamment indemnes. Au niveau du myocarde de l'animal 10, a été observée une infiltration lymphoplasmocytaire discrète, siégeant entre les fibres musculaires.

DISCUSSION

I. CHOIX DU MATERIEL ET DES TECHNIQUES

1 - Erythrocebus patas (68, 101)

Nous avons choisi cette variété de singe africain occidental au cours de notre expérimentation pour des raisons pratiques et d'originalité.

En effet, à notre connaissance E. patas n'a pas encore fait l'objet de travaux sur la bilharziose, bien que ceux-ci aient souvent été réalisés chez les primates.

E. patas a servi de modèle à ORIHEL (101) pour l'étude de la relation hôte parasite lors d'une filariose expérimentale chez ce singe qui présente cette infection naturellement. FERSEWFELD fit des investigations à propos de la réponse immunitaire d'E. patas expérimentalement infecté par le choléra (101); celle-ci serait identique à celle de l'homme.

E. patas est une variété de singe africain que l'on rencontre fréquemment dans la savane proche de la région de Bobo-Dioulasso. Il habite les savanes forestières, les steppes boisées, les savanes dégagées et parfois des régions sub-désertiques.

Il aime vivre au bord des rivières et dans la végétation riveraine. Il se nourrit d'herbe, de fruits, de graines et d'insectes; à l'occasion de champignons, de petits lézards, d'oiseaux et d'oeufs. Il n'est pas très grand, de 70 cm à 1m50 selon le sexe. Il est quadrupède mais il sait se tenir et marcher en posture bipédique. Il sait grimper aux arbres.

Dans la nature les patas vivent en groupes peu compacts silencieux comprenant un mâle pour 4 à 12 femelles. Ils dorment dans les arbres et n'ont pas de territoire précis.

La saison des naissances se situe vers décembre à février.

C'est un animal calme, coopérant et joueur, supportant bien la captivité.

Sa taille réduite, son entretien facile (alimentation en particulier), son commerce agréable et son prix d'achat modique (500 francs C.F.A.) en font un animal intéressant pour l'expérimentateur qui peut manipuler aisément ces animaux.

2 - L'infestation des animaux

La dose infestante de 250 ou 500 furcocercaires a été retenue parce qu'elle semble correspondre à une infestation humaine telle qu'elle se réalise naturellement dans le marigot.

La durée d'infestation choisie (45 minutes) est celle qui a été retenue au terme d'essais préalables, la totalité des furcocercaires ayant traversé les plans cutanés des animaux dans ce délai sans que l'on retrouve celles-ci dans le milieu aqueux utilisé pour la contamination.

La technique d'inoculation a varié selon les auteurs : la voie orale ne permet pas une infestation parasitaire constante. Epandre de l'eau infestée sur le sol des cages où les singes vivent en captivité ne permet pas de déterminer la quantité précise de furcocercaires ayant pénétré la peau de l'animal (HAMILTON [39]).

La technique la plus souvent utilisée est l'inoculation par voie transcutanée sur peau rasée abdominale (SADUN [82], HAMILTON [39], DAMIAN [26]) de *S. mansoni* pendant 45 minutes (SADUN) ou une heure (DAMIAN).

La dose infestante retenue par les auteurs peut être aussi variable (50 à 3600 cercaires pour DAMIAN, 250 à 2000 pour SADUN, non précisée pour HAMILTON).

3 - Surveillance des animaux infestés

Certaines techniques ont été utilisées à la fois lors de l'étude de la bilharziose intestinale et au cours de l'essai thérapeutique. D'autres, par contre, compte-tenu des résultats obtenus initialement ont été abandonnées au cours de l'essai thérapeutique de la bilharziose intestinale d'*E. patas* par le RO-11-0-761.

A - TECHNIQUES DE SURVEILLANCE DE LA BILHARZIOSE EXPERIMENTALE

a/ Surveillance clinique

E. patas est un animal actif, joueur, même en captivité en cage et solitaire; l'appétence, l'activité, le comportement, l'état du pelage des animaux infestés, traités ou non, nous ont paru, bien que subjectifs, indispensables à observer pour leur surveillance. La comparaison de ces observations se faisait avec des animaux sains. Pour plus d'objectivité, certains singes ont été pesés et leur température rectale a été relevée.

L'absence de données biologiques connues concernant la variété de singe *E. patas* nous a contraint à multiplier certains examens, surtout hématologiques, pour tenter de déterminer les paramètres normaux de l'animal sain après avoir vérifié qu'il était indemne de toute autre affection en particulier parasitaire.

b/ Surveillance hématologique

Les données des hémogrammes pratiqués chez les animaux sains montrent qu'il existe des variations dans la lignée blanche. Mais il se peut que ces animaux n'aient pas été strictement à jeun au moment des prélèvements.

L'éosinophilie sanguine a particulièrement retenu notre attention car on sait son importance en bilharziose. Le plus souvent, d'ailleurs, des taux normaux nous ont convaincu de l'absence d'autres parasitoses naturelles évoluant chez les animaux soumis à cette double expérimentation.

c/ Surveillance des urines et transaminases

Les techniques d'examen urinaires utilisant les bandelettes réactives et celles de dosage des transaminases sont suffisamment connues pour que leur utilisation ne prête pas à discussion.

d/ Surveillance parasitologique

Trois techniques (examen direct, techniques de KATO et de HAWGOOD-RIDLEY) ont été choisies dans un double but :

- Eliminer une parasitose avant l'infestation expérimentale. On sait en effet que les primates sont naturellement infectés par un certain nombre de parasites dont l'ankylostomiase et la bilharziose intestinale (NELSON[70]) et, dans notre étude la surveillance parasitaire a été insuffisamment longue puisque l'un des animaux est décédé d'une ankylostomiase associée à une bilharziose intestinale expérimentale.

- Etudier la cinétique d'élimination des oeufs de *Schistosoma mansoni* après l'infestation expérimentale.

L'examen direct nous est souvent apparu insuffisant pour détecter la présence d'oeufs de *Schistosoma mansoni* dans les selles, tant en consultation de parasitologie que lors d'enquête de masse sur la bilharziose (16).

Bien que la technique de KATO puisse produire un éclaircissement des oeufs de *S. mansoni* et d'*Ankylostoma duodenale*, si elle est mal réalisée, elle permet l'examen d'une quantité de selles plus importante, une quantification des oeufs éliminés et évite la dessiccation de la lame grâce à la glycérine.

La technique de HAWGOOD-RIDLEY dérivée de celle de RITCHIE est tout particulièrement recommandée pour la mise en évidence des oeufs de *S. mansoni* (1 bis).

e/ Surveillance sérologique

La technique employée est la méthode d'immunofluorescence indirecte classique utilisant trois types d'antigènes différents :

- *Plasmodium falciparum* d'origine humaine, obtenu en goutte épaisse selon la technique mise au point par ROUX J., PICQ J.J. et MARCADET Y. (81).

- *Setaria labiato-papillosa*, filaire parasite des bovidés (PLOUVIER S., SELLIN B., LEROY J.C. et BAUDOIN D. [76]).

- *Schistosoma mansoni*.

Ces réactions sont sensibles, fidèles et faciles à réaliser au laboratoire.

Ont été reconnus comme significatifs les sérums donnant une réaction de fluorescence à un titre égal ou supérieur au 1/80^e.

Si les critères de positivité sont fonction de la technique d'immunofluorescence utilisée, ils sont aussi fonction de l'espèce des schistosomes en cause; en effet *Schistosoma haematobium* a été reconnu moins immunogène, chez l'homme, que *S. mansoni*; et, bien que chaque espèce ait ses constituants antigéniques propres, les communautés antigéniques entre *S. haematobium* et *S. mansoni* sont nombreuses (18, 13, 46).

Ces techniques ont permis :

- de contrôler l'absence de parasitose naturelle chez les animaux avant l'infestation expérimentale.

- d'étudier la cinétique des anticorps fluorescents durant l'infestation.

f/ Techniques anatomo-pathologiques

Ce sont celles, très routinières, de tout laboratoire. Le liquide fixateur choisi (BOUIN-HOLLAND-SUBLIME) devait permettre une étude non faite encore des coupes d'organes par la technique d'immunofluorescence.

B - TECHNIQUES D'ETUDES DE L'ESSAI THERAPEUTIQUE

Elles ont été cliniques, parasitologiques et histologiques. L'ingestion de la drogue n'a jamais posé de problème et les doses pesées ont effectivement été ingérées par les animaux infestés traités par le R0-11-0-761.

Les doses de R0-11-0-761 ont été administrées à des intervalles différents par rapport au jour de l'infestation en tenant compte du cycle de *S. mansoni* à partir du stade schistosomule jusqu'au stade schistosome adulte.

Du point de vue clinique nous avons attaché une importance particulière aux anomalies comportementales éventuelles des animaux bilharziens traités et à la surveillance des signes d'intolérance digestive.

II. LA BILHARZIOSE INTESTINALE EXPERIMENTALE
CHEZ ERYTHROCEBUS PATAS

1 - Clinique

Un animal sur huit infestés est décédé : l'ankylostomiase associée ne permet pas de conclure sur la gravité de l'évolution de la bilharziose, car l'on sait que l'ankylostomiase fragilise une bilharziose.

Cliniquement *E. patas* semble supporter de façon variable l'infestation parasitaire expérimentale si l'on tient compte de l'absence de trouble de l'appétence, du comportement et de trouble digestif.

La courbe de poids nous montre que si le témoin accuse en 78 jours une prise de poids de 0,500 kg, deux animaux (2 et 9) ont des poids stationnaires, le n°3 a perdu 0,700 kg et les quatre autres ont eu des gains pondéraux minimes (0,100 kg pour les n° 4, 7 et 5) ou proches du témoin (animal n°8).

La température rectale n'a pas permis de mettre en évidence de syndrome infectieux comme il est possible d'en voir lors de la phase toxémique de la parasitose chez l'homme.

Les observations recueillies chez les primates par différents auteurs ont consisté en l'absence de signes cliniques chez le chimpanzé infesté par 250 furcocercaires dans des conditions identiques à celles de notre travail et la courbe de température est restée stable (SADUN) ou de rares épisodes diarrhéiques pour des doses infestantes égales ou inférieures à 1000 furcocercaires. Le babouin (DAMIAN) peut connaître une évolution très péjorative avec mort de l'animal quand l'infestation a été massive ou même modérée (650 furcocercaires). La mort survenait au 66^e jour pour une infestation très importante de 1789 à 10 000 furcocercaires et on a pu incriminer la "phase toxémique" comme en pathologie humaine. A la dose infestante de 650 furcocercaires, le décès est survenu au 1083^e jour après l'infestation. (26)

En pathologie humaine classiquement la bilharziose : offre peu de signes d'appels cliniques et quand ils existent, ils sont banaux (35, 46).

Le tableau clinique de la bilharziose expérimentale à *S. Mansoni* que nous avons observé chez *E. Patas* présente donc les mêmes aspects que celui observé dans la maladie humaine et dans la maladie expérimentale du chimpanzé, pour des conditions d'infestation analogues.

2 - Hématologie

Au total seize hémogrammes témoins peuvent être retenus (tableaux n°2 et 3), dix hémogrammes chez le singe témoin et six hémogrammes pratiqués avant l'infestation chez les neuf singes infestés.

On remarque l'absence de diminution significative du chiffre des hématies ou de l'hématocrite chez les animaux infestés puisque nous avons observé des variations aussi importantes chez le singe témoin que chez les singes infectés au cours de l'évolution de la bilharziose expérimentale.

Du point de vue leucocytaire, on constate qu'il existe des variations chez les témoins non parasités (de 1400 leucocytes par mm^3 à 10 600 par mm^3). Les animaux 2, 3, 5, 7, 8 et 9 présentent dans ces conditions une tendance à une hyperleucocytose modérée, sans polynucléose, puisque chez les témoins, les variations vont de 17 à 71 % et que chez les infestés, du jour de l'infestation au 78^e jour d'évolution, on observe la même variation de 16 à 72 %.

Si l'on prend comme limite au delà de laquelle on peut parler d'hyperleucocytose le chiffre de 8000 leucocytes par mm^3 , en fonction des données figurant dans le tableau n°15, après avoir appliqué à ces données le test de Fischer, on peut considérer que la différence entre les leucocytoses des animaux sains et celles des animaux infestés est significative ($P = 5 \%$) dans le sens d'une augmentation chez les animaux infestés.

De même si nous prenons 200 polynucléaires éosinophiles par mm^3 comme limite au delà de laquelle il existe une hyperéosinophilie, la différence entre le nombre de singes sains et le nombre de singes infestés dont l'éosinophilie dépasse cette limite est très significative (test de Fischer : $P < 0,005$) selon les données figurant dans le tableau n°16.

Chez les autres primates, HAMILTON (39) a précisé la présence d'une leucocytose (5 à 12^e semaine) souvent importante (13 000 à

	Nombre d'animaux dont G.B. < 8 000/mm ³	Nombre d'animaux dont G.B. > 8 000/mm ³	TOTAL
Témoin ou avant infestation	11	5	16
Infestés au 78° jour	1	6	7
TOTAL	12	11	23

TABLEAU N° 15 - Augmentation significative ($P \approx 5 \%$) du nombre de singes possédant plus de 8 000 leucocytes (G.B.) par mm³ après infestation par rapport au nombre de singes possédant plus de 8 000 leucocytes par mm³ avant infestation [5/16].

	Nombre d'animaux dont éosinocytose < 200/mm ³	Nombre d'animaux dont éosinocytose > 200/mm ³	TOTAL
Témoin ou avant infestation	14	2	16
Infestés au 78° jour	1	6	7
TOTAL	15	8	23

TABLEAU N° 16 - Différences très significatives ($P < 0,005 \%$) entre le nombre des singes sains et le nombre de singes infestés dont l'éosinophilie dépasse 200 par mm³.

36 000 leucocytes) avec éosinophilie de 10 à 63,2 % (moyenne 28 %). En fin d'évolution, cet auteur a mentionné la possibilité de survenue d'anémies. Chez le chimpanzé (SADUN [82]) il a été noté une lymphocytose coïncidant avec le début d'élimination des oeufs de *S. mansoni* dans les selles des animaux infestés, et l'hématocrite est constante.

Chez l'homme l'éosinophilie devient supérieure à 300 par mm³ en plus de trois mois dans 96,8 % des cas pour LAVERDANT (46). Albert (1) écrit que l'éosinophilie monte au cours du premier mois et qu'il n'y a pas d'anémie.

Etant donné les résultats que nous avons obtenu chez *E. patas* nous n'observons pas de discordance par rapport aux résultats chez les primates et chez l'homme.

3 - Examens urinaires

La protéinurie observée chez les singes infestés n'est vraisemblablement pas en rapport avec des lésions glomérulaires telles que celles décrites par DE BRITO (29) chez le *Cebus apella* expérimentalement infesté par *S. mansoni*, puisque nous avons trouvé la même perturbation biologique chez le singe témoin.

4 - Transaminases

Les dosages des transaminases oxalo-glutamique (TGO) et glutamopyruvique (TGP) ont été pratiqués en cours d'infestation chez les sujets infestés et deux fois chez le sujet témoin.

Chez les singes parasités, les valeurs des TGO et TGP sont constamment restées inférieures à celles du témoin. Il était important de connaître le retentissement de la parasitose sur la cellule hépatique qui présente un phénomène de cytolyse au cours des formes hépato-spléniques d'évolution prolongée chez l'homme. LAPIERRE et LENRIOT ont écrit que dans la bilharziose hépato-splénique les transaminases

étaient généralement normales (45 bis). Par ailleurs on a pu, au cours de traitement par le niridazole ou l'oxamniquine (BASTIN [2]), mettre en évidence des augmentations des taux des transaminasémies. Cette cytolyse hépatique qui fut retrouvée chez des bilharziens à forme intestinale dans des collectivités africaines villageoises pose le problème d'une thérapeutique agressive sur un parenchyme hépatique déjà fragilisé (COLETTE J., SELLIN B., GARRIGUE G., [17]).

5 - Parasitologie

Le début de l'élimination d'oeufs viables de *Schistosoma mansoni* dans les selles par les animaux infestés est compris entre les 37^e et 52^e jours après l'infestation furcocercarienne et l'on peut distinguer trois groupes : un animal au 37^e jour, trois animaux aux 41^e et 43^e jours et trois animaux aux 50^e et 52^e jours (tableau n°5 bis, page 46).

Trois jours avant la nécropsie, les résultats des examens parasitologiques des selles montrent des résultats discordants : certains singes (2, 3, 5 et 9) éliminent beaucoup d'oeufs de *S. mansoni*; certains en éliminent peu (7 et 4), un animal pas du tout (8).

Le décompte et la caractérisation du sexe des vers adultes présents dans les veines mésentériques et porte et la recherche d'oeufs dans le foie, le grêle et le gros intestin après autopsie des animaux infestés (tableau n°7, page 48) montrent pourtant que tous les animaux ont été effectivement infestés à des degrés divers.

Si la cinétique d'élimination de l'animal n°8 (éosinophilie à 2920/mm³) est compatible avec un parasitisme vermineux très modéré (2 mâles, 1 femelle dans la veine porte) avec début d'élimination au 41^e jour, les animaux 4 et 7, peu éliminateurs ont une infestation schistosomienne moyenne pour le n°4, importante pour le n°7 (éosinophilies respectivement à 156 et 1804) et ont éliminé les oeufs de *S. mansoni* dès les 52^e et 41^e jours; l'animal n°2, fort éliminateur d'oeufs de *S. mansoni* est fortement infesté avec une éosinophilie transitoire au 30^e jour (élimination d'oeufs dès le 50^e jour).

Par ailleurs, tous les animaux autopsiés (2, 4, 7, 8) ont présenté des atteintes macroscopiques de la bilharziose (ascite - granulations).

Ces aspects de la courbe d'élimination des oeufs de *S. mansoni* chez *E. patas* infestés non traités traduit des variations d'infestations individuelles et sont essentielles dans l'interprétation ultérieure des résultats d'un essai thérapeutique.

Chez le chimpanzé (SADUN 82) infesté avec 250 furcocercaires l'élimination des oeufs de *S. mansoni* dans les selles a débuté à la 7^e-8^e semaine. Le pic d'élimination est situé vers le cinquième mois d'infestation. Pour DAMIAN (26) chez le babouin, le début d'élimination des oeufs a été les 36^e et 44^e jours en observant une rapidité d'apparition en rapport avec le nombre de furcocercaires infestantes, l'élimination étant plus lente à apparaître avec 100 furcocercaires. La viabilité ou non des oeufs éliminés n'est pas mentionnée.

Le nombre d'oeufs de *S. mansoni* éliminés dans les selles a été apprécié de façon variable : par la technique de BELL, DAMIAN (26) a estimé cette élimination à 143 oeufs par jour avec, au moment du pic d'élimination un maximum à 25 000 oeufs quotidiens pour des doses infestantes de furcocercaires supérieures à celles que nous avons utilisées.

Pour SADUN (82) chez le primate splénectomisé, l'élimination d'oeufs apparaît au 2^e mois et l'appréciation du nombre d'oeufs éliminés par gramme de selle a indiqué que le nombre d'oeufs éliminés est proportionnel à la quantité de furcocercaires infestantes.

La présence de vers adultes a constamment été observée (HAMILTON [39], SADUN [82], DAMIAN [26]) : elle a été révélée au 7^e mois chez *Pan satyrus* splénectomisé infesté par 250 furcocercaires (SADUN) au niveau des parenchymes hépatiques et des branches distales de la mésentérique. Son importance est fonction de la dose de furcocercaires infestantes.

Les localisations similaires ont été retrouvées par HAMILTON (veine porte et mésentériques inférieure et supérieure).

Pour SADUN, le babouin (82) a présenté lors d'une seule infestation des couples de schistosomes adultes sans qu'il fût fait mention du siège où ceux-ci ont été décomptés.

Chez *Papio cynocéphalus* (DAMIAN [26]) les expérimentateurs ont signalé la possibilité de récupérer des vers adultes morts au niveau du foie.

Chez l'homme, l'apparition des oeufs dans les selles se fait entre deux et trois mois (ALBERT [1]). -

Sur le plan parasitologique, *E. patas* semble un bon modèle d'étude, il est sensible à l'infestation par *S. mansoni* et l'évolution de la maladie peut être facilement jugée par les critères parasitologiques chez ce singe. La cinétique d'élimination des oeufs (variable d'un singe à l'autre) est comparable à celle que l'on observe chez l'homme et dans d'autres modèles expérimentaux.

6 - Sérologie

L'étude de la cinétique d'apparition des anticorps sériques immunofluorescents anti-bilharziens par la technique d'immunofluorescence indirecte montre que quatre animaux (4, 7, 8 et 9 - tableau n°8, p.49) n'ont pas synthétisé d'anticorps au 60^e jour d'infestation parasitaire.

Les anticorps sont apparus après un temps variable : 60^e jour d'infestation pour les singes 2 et 5; 45^e jour pour le singe n°3, et ont atteint des titres différents : 1/80 pour le singe n°5, 160 pour le singe n°2, supérieur à 640 pour le singe n°3.

Les aspects sérologiques ont été particulièrement recherchés chez les primates, l'étude des processus d'immunisation ayant été fréquente.

Chez le babouin (26) et le singe grivet (39) les anticorps apparaissent tardivement.

Chez le chimpanzé (SADUN) splénectomisé, infesté avec 250 furcocercaires et dont la cinétique d'apparition des anticorps sériques a été étudiée par le test de floculation sur lame, les anticorps anti-bilharziens apparaissent au 2^e mois à des titres inférieurs à ceux des animaux ayant reçu des doses infestantes supérieures à 250 furcocercaires.

Chez l'homme l'apparition des anticorps immunofluorescents anti-Schistosoma mansoni est tardive : pour LAVERDANT et auteurs cités (46), ils apparaissent toujours après le 3^e mois, 76 % des sérums sont positifs au 6^e mois, 100 % au 8^e mois ; pour ALBERT (1), les anticorps immunofluorescents apparaissent 5 semaines après l'infestation, la moyenne des titres est de 1/85 (atteignant parfois 1/1280) pour POTHIER (77) et COUDERT (20) les anticorps apparaissent et augmentent avec l'élimination des oeufs, les taux moyens étant chez les malades bilharziens de 1/319 et chez les porteurs d'oeufs de 1/543. D'ailleurs chez E. patas, on constate également que trois animaux (n°2, 3 et 5) forts éliminateurs d'oeufs possèdent des anticorps immunofluorescents au 60^e jour à des titres significatifs (1/160, 1/640 et 1/80), trois animaux (n°4, 7 et 8) peu ou non éliminateurs ont une sérologie négative, l'animal n° 9 quant à lui, bien que fort éliminateur, a un titre d'anticorps faible (1/140).

E. patas dans le domaine immunologique semble constituer un modèle valable : apparition des anticorps vers le 2^e mois, relation apparente avec l'élimination des oeufs ; mais on ne peut conclure à la similitude de l'apparition des anticorps chez E. patas et chez l'homme, notre expérimentation étant trop courte.

7 - Anatomie pathologique

Ce travail s'est attaché essentiellement à la recherche des lésions histologiques typiques de la bilharziose intestinale chez E. patas.

Les lésions histologiques spécifiques de la bilharziose ont été reconnues sur la présence de vers adultes et/ou du granulome décrit par ailleurs.

Bien que parfois particuliers, les aspects histologiques de la bilharziose intestinale expérimentale chez *E. patas* nous ont apparu comme les plus fidèles et les plus sensibles du point de vue critère d'infestation.

Les aspects particuliers concernent la réponse de l'organisme parasité à la présence de schistosomes isolés et/ou par couples : il a été possible de constater que les vers adultes étaient vivants. On considère avec QUENUM (79) que l'organisme montre vis-à-vis de ceux-ci une très grande tolérance. Cette tolérance notée dans d'autres parasitoses peut être attribuée soit à l'existence d'une communauté antigénique(102) entre l'hôte et son parasite, soit à la sécrétion d'une substance élaborée par le parasite inhibant toute réaction inflammatoire. Selon ANDRADE (cité par 79), l'absence de sécrétion antigénique tant que le vers est vivant fait que les anticorps circulants présents au niveau de la cuticule vermineuse ne donnent pas lieu à formation de complexes antigène-anticorps toxiques vis-à-vis des tissus (79). De tels complexes apparaîtraient à la mort du ver, il en résulterait une inflammation granulomateuse comportant en zone centrale des débris de vers plus ou moins nets au sein d'une zone fibrinoïde, avec palissade épithélioïde et des plasmocytes avec polynucléaires éosinophiles nombreux.

Nous n'avons jamais observé les aspects granulomateux péri-vermineux, ce qui nous autorise à conclure que les vers trouvés au niveau des parenchymes étaient vivants.

Les lésions histologiques ont été constamment recherchées au cours de la bilharziose expérimentale des primates.

Le siège le plus fréquemment retrouvé a été le parenchyme hépatique, l'intestin grêle et le colon. Mais d'autres localisations ont été observées telles que le vagin, le col utérin, les ovaires où DAMIAN (26) a pu décompter 114 paires de vers adultes au 1133^e jour d'évolution.

Pour HAMILTON (39) les désordres histologiques ont pu être remarqués dans le tube digestif (estomac - duodénum - pancréas), la rate,

Les ganglions, le poumon et, exceptionnellement au niveau du rein ou du myocarde.

SADUN (82) a mis en évidence des oeufs viables dans le colon, le foie, le pancréas, le rein, l'intestin grêle et la rate.

La nature des lésions expérimentales examinées consistaient en lésions non spécifiques, au niveau du tractus intestinal avec aspects adéno-polypoïdes, dont l'étiologie a pu être précisée grâce à la présence d'oeufs plus ou moins intacts, ou en lésions spécifiques : les granulomes bilharziens dont l'aspect classique fut rapporté par DAMIAN (26), HAMILTON (39) et SADUN (82).

La bilharziose expérimentale à *S. mansoni* que nous avons observée chez *E. patas* présente donc les mêmes lésions histologiques et les mêmes localisations que celles décrites chez les autres primates.

D'autre part, ainsi que nous l'avons écrit dans le chapitre des résultats les lésions retrouvées chez *E. patas* sont comparables à celles observées chez l'homme : macroscopiquement granulations hépatiques et ascite examinées chez l'homme grâce à la laparoscopie (1,46) ; histologiquement présence des lésions spécifiques ou non identiques à celles classiques décrites chez l'homme.

8 - Conclusion

Le singe *E. patas* apparaît donc comme un très bon modèle expérimental pour l'étude de la bilharziose à *S. mansoni*. La maladie expérimentale s'est développée chez la totalité des animaux infestés. On observe une bonne pénétration transcutanée des cercaires permettant d'obtenir la maturation de nombreux vers avec une quantité de cercaires infestantes (250 ou 500) proche de celle observée lors de l'infestation de l'homme.

Les perturbations hématologiques sont caractérisées par une hyperleucocytose fréquente et une hyperéosinophilie semblable à celle que l'on observe chez l'homme.

L'élimination des oeufs apparaît dans des délais plus courts que ceux signalés par ALBERT (1) : cinq à sept semaines au lieu de deux à trois mois.

La cinétique des anticorps semble également superposable mais la durée de l'observation des singes infestés a été trop courte pour émettre une conclusion définitive.

Les lésions histologiques observées et leur localisation sont également comparables à celles décrites chez l'homme.

III. ESSAI THERAPEUTIQUE

En matière de thérapeutique antibilharzienne, on attend d'une drogue active un certain nombre de qualités, surtout en traitement de masse.

1°/ Son efficacité avec 100 % de guérison :

- sur les schistosomules : ce qui en ferait une drogue prophylactique. Il n'en existe pas, même le niridazole n'est pas actif sur les schistosomules (92, 45).
- Sur les Schistosomes adultes : le plus actif, le niridazole est schistosomicide.

2°/ Son innocuité, c'est-à-dire l'absence de réactions, de complications secondaires qui sont souvent très préjudiciables à la réussite d'un traitement de masse (DESGREMONT à Madagascar).

3°/ La modicité de son prix de revient.

4°/ Son mode d'administration : la voie orale est préférable.

5°/ La rapidité du traitement : surtout en traitement de masse où déplacer la population d'un village pour deux prises orales pendant sept jours conduit à des échecs thérapeutiques attribués à l'absence d'activité de la drogue, alors qu'il s'agit souvent d'un problème d'absentéisme.

La drogue idéale n'existant pas encore en thérapeutique antibilharzienne, surtout en zones d'endémie où cette parasitose pose des

problèmes socio-économiques de santé publique, il nous a paru intéressant de tester chez E. patas les effets d'une nouvelle molécule, le 3-(3,5 dinitro-2-thiényl)thiazolidine dérivé du dinitrothiophène, se présentant sous la forme d'une poudre et s'étant révélé vis-à-vis de l'infection par S. mansoni de la souris et du hamster (STOHLER-HARRO-SZENTE) d'une activité supérieure à celle du Niridazole et de l'oxamniquine, à condition d'être utilisé pendant plusieurs jours de suite. Cette activité se situait dans ces deux espèces animales au niveau des oeufs et des vers adultes, et également des schistosomules.

Cette expérimentation a tenté de déterminer l'efficacité, le niveau d'activité, en sachant que la schistosomule parvient au stade adulte en 30-35 jours environ (B. SELLIN), l'inocuité ou les effets secondaires et la possibilité d'une thérapeutique rapidement efficace.

Les critères retenus ont été, dans ce but :

- cliniques
- parasitologiques
- et histologiques

appréciés chez quatre lots d'E. patas infestés par les cercaires d'une souche africaine de S. mansoni obtenues au laboratoire chez Biomphalaria pfeifferi.

1 - Clinique

La tolérance du R0-11-0-761 a été jugée bonne car il ne fut pas noté de signes objectifs tels qu'une intolérance digestive, appréciable sur l'apparition de vomissements, ou même d'anomalies du transit intestinal.

Il n'y a pas eu non plus de signes dermatologiques d'intolérance médicamenteuse.

a/ Lots I + II (animaux n° 11, 12, 13, 14, 15 et 16 - Tableau n°1 p.40)

Bien que traités, parmi ces animaux, deux ont connu une évolution péjorative (n°12 et 14) au cours de la bilharziose expérimentale, leur

autopsie permettant de récupérer des vers adultes, soit en petit nombre (n°12), soit en nombre important (n°14).

Les traitements à doses différentes (150 et 200 mg/kg/jour) et de durée différente (3 et 2 jours) avaient été appliqués au 20^e jour d'infestation.

Les animaux n°11, 13, 15 et 16 n'ont présenté aucune modification clinique sous thérapeutique que celle-ci soit de 150 mg/kg/jour pendant 2 jours (n°11 et 13) ou de 200 mg/kg/jour pendant 3 jours (n°15 et 16).

b/ Lots III + IV

Le comportement des animaux n°17, 18, 19, 20 et 10 est tout à fait différent puisque deux singes (n° 17 et 10) ont vu leur état général s'améliorer pour des doses de 150 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour pendant 3 jours appliquées à des époques différentes par rapport à l'infestation expérimentale (55^e jour et 7^e mois).

Les animaux n°18, 19 et 20 sont restés stationnaires sur le plan clinique mais il convient d'apporter une réserve à cette constatation compte tenu d'une infestation faible si l'on considère les seuls résultats des examens parasitologiques des selles (Tableau n°12, p. 57).

c/ En conclusion, sur onze animaux :

. Six singes infestés furent traités par 150 mg ou 200 mg/kg/jour par le R0-11-0-761 pendant 2 ou 3 jours au 20^e jour d'évolution de la bilharziose expérimentale; deux sont décédés et quatre n'ont pas connu d'évolution favorable.

. Cinq animaux furent traités soit au 55^e jour, soit au 7^e mois selon le protocole expérimental déjà décrit; trois furent jugés stationnaires quant à l'état général, deux virent celui-ci s'améliorer. Mais ces constatations n'ont qu'une valeur toute relative, puisque nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'infestation est bien tolérée chez E. patas dans les conditions de notre expérimentation.

2 - Parasitologique

Les tableaux n°11, 12 et 13, p.56-58 résument la cinétique d'élimination des oeufs de *S. mansoni* chez les patas infestés et traités selon le protocole décrit dans le tableau n°1, p.40.

En matière de bilharziose expérimentale chez *E. patas*, cette élimination débute entre les 37^e et 52^e jours après l'infestation expérimentale sans traitement, c'est à dire lorsque les schistosomules sont devenues adultes, mâles ou femelles et que ces dernières sont fécondées (30 à 35 jours sont nécessaires).

Chez les animaux infestés et traités par le R0-11-0-761 l'élimination d'oeufs de *S. mansoni* dans les selles a débuté entre les 43^e et 55^e jours qui ont suivi l'infestation, c'est à dire à peu près dans les mêmes délais que chez les singes infestés non traités.

De plus, les quatre lots d'animaux infestés traités ont été éliminateurs d'oeufs de *S. mansoni* et le nombre d'oeufs éliminés est variable dans le temps et en quantité.

a/ Lots I et II (traitement au 20^e jour d'infestation)

L'élimination des oeufs, importante au 55^e jour pour le singe n°14 (avec 39 et 52 oeufs de *S. mansoni*) était maximale (86 et 94 oeufs) 48 heures avant le décès de cet animal.

Au 59^e jour, le singe n°13 élimine 9, 23 et 19 oeufs. Le pic d'élimination est situé au 73^e jour (105-93 oeufs).

Pour les animaux n°11 et 15 les pics sont atteints au 77^e jour.

Seul le singe n°16 du lot II n'a pas présenté de pic d'élimination d'oeufs de *S. mansoni*. Son infestation a été jugée modérée comparative-ment au nombre d'oeufs de *S. mansoni* éliminés par les singes de cette série.

b/ Lots III et IV (traitement au 55^e jour et 7^e mois)

Il n'a pas été possible de déterminer un pic correspondant à un maximum d'oeufs de *S. mansoni* éliminés dans cette série de cinq patas infestés traités. Leur taux d'infestation par ailleurs est le plus souvent inférieur à ceux des quatre animaux témoins infestés non traités, et à ceux des *E. patas* des lots I et II infestés traités.

Par ailleurs, on remarque que les animaux n°18, 19, 20 et 10 sont constamment restés faibles éliminateurs. L'animal n° 17 a été considéré comme moyen éliminateur.

Bien que pour les animaux n°19, 20 et 10 le problème d'une faible infestation se pose, on note une négativation des examens de selles survenue respectivement aux 9^e, 11^e et 7^e jours de traitement (soit 64^e, 66^e et 222^e jours d'infestation).

c/ En conclusion,

sur le plan de la parasitologie, on doit admettre que le R0-11-0-761 a cassé la courbe du pic d'élimination des animaux infestés traités au 55^e jour et au 7^e mois aux doses de 150 et 100 mg/kg/jour pendant 3 jours.

La différence des résultats obtenus entre les lots I, II, d'une part, et III-IV d'autre part ne fait pas intervenir la dose du produit (identique dans les lots I et III, inférieure dans le lot IV) mais la date d'application du traitement de telle sorte que l'on puisse considérer que le produit ne semble avoir aucune action sur le développement et la maturation des schistosomules puisqu'il n'empêche pas l'apparition des oeufs lorsqu'il est administré au stade schistosomule, par contre il semble intervenir sur la fécondation ou la ponte des oeufs, de même que le niridazole (VINCENT, 92)

3 - Anatomie pathologique

Différentes constatations ont pu être faites et résumées dans le tableau n°14 page 60.

a/ Lots I et II (traitement au 20^e jour d'infestation)

L'autopsie de l'animal n°12 décédé 38 jours après infestation (18 jours après traitement) et celle de l'animal n°14 décédé 66 jours après l'infestation (46 jours après traitement), tous deux traités à la dose de 150 mg/kg/j, a concrétisé la présence de vers adultes.

Les singes n°11 et 13 traités dans des conditions identiques (150 mg/kg/jour) ont présenté des vers adultes au niveau d'un ganglion mésentérique (n°11), de l'intestin grêle, du poumon, de la rate et de l'estomac (n°13). Ils ont été notés forts éliminateurs d'oeufs.

L'animal n°16 jugé faible éliminateur d'oeufs a présenté histologiquement une infestation parasitaire importante (25 oeufs de *S. mansoni* sur une seule section de ganglion mésentérique).

b/ Lots III et IV (traitement au 55^e jour et au 7^e mois)

Par contre les animaux n°18, 19, 20 et 10 jugés faibles éliminateurs n'ont présenté que de rares oeufs au niveau des différents parenchymes. Le plus souvent, seule la cuticule ovulaire a été vue au niveau de cellules géantes.

L'animal n°17 a vu son état général s'améliorer, son parasitisme fécal diminuer mais les désordres histologiques furent importants.

4 - Résumé et conclusion

En résumé, il est apparu qu'à la dose de 150 mg/kg/jour au 55^e jour et à celle de 100 mg/kg/jour au 7^e mois, le R0-11-0-761 a provoqué :

1°/ L'amélioration clinique des singes n°11 et 17, l'état général restant stationnaire pour les singes n°18, 19 et 20, sans qu'il ait été observé d'intolérance.

2°/ Le déparasitage en négativant l'élimination d'oeufs de *S. mansoni* (animaux n°18, 19, 20 et 10 respectivement aux 17^e, 9^e, 11^e et 7^e jour de traitement).

3°/ L'annulation du pic d'élimination des œufs de *S. mansoni* (animaux n°17, 18, 19, 20 et 10).

Étant donné que ces effets ne sont pas observés pour un traitement instauré au stade schistosomule (20 jours d'infestation) on peut admettre que le médicament agit, comme le Niridazole, au stade schistosome adulte, sans que l'on puisse préciser sur nos résultats si cette action est en rapport avec un effet schistosomicide (nous n'avons pas vu de vers chez les singes n° 17,18, 19, 20 et 10. Nous ne pouvons donc pas juger de leur viabilité) ou un effet sur la fécondation ou la ponte.

Ces résultats, très satisfaisants, ainsi que ceux obtenus chez la souris et le hamster ont permis l'utilisation du R0-11-0-761 en thérapeutique humaine de la bilharziose urinaire où une guérison clinique et parasitologique a été obtenue en 15 jours (H.FELIX, communication au congrès de Zurich, 1977).

Par ailleurs ces premiers résultats de l'essai thérapeutique du R0-11-0-761 chez *E. patas* ont incité B. SELLIN à poursuivre, à Bobo-Dioulasso l'expérimentation thérapeutique chez le même singe en menant une étude comparative de ce médicament avec le Niridazole et l'oxamniquine.

CONCLUSIONS

Le travail que nous présentons a comporté deux étapes :

- démontrer l'intérêt du singe *Erythrocebus patas* dans l'étude expérimentale de la bilharziose à *Schistosoma mansoni*,
- étudier chez ce singe l'action du R0-11-0-761 3-(3,5 dinitro-2-thienyl)thiazolidine qui s'était révélé, chez la souris et le hamster, plus actif que le niridazole et l'oxamniquine.

I. BILHARZIOSE EXPERIMENTALE DU SINGE ERYTHROCEBUS PATAS

L'infestation transcutanée d'E. patas a été réalisée avec une souche africaine de *S. mansoni* obtenue au laboratoire par passages successifs sur *Biomphalaria pfeifferi* (hôte - vecteur habituel de la bilharziose intestinale dans la région de BOBO-DIOULASSO - Haute-Volta) sur huit animaux; un témoin sain a été conservé.

Le protocole comportait une étude chimique, hématologique, immunologique, parasitologique, et anatomo-pathologique.

Il a permis de démontrer que le singe E. patas, petit singe africain peu coûteux et d'utilisation facile, est un excellent animal pour l'étude de la bilharziose à *S. mansoni* : l'infestation expérimentale est exactement la réplique du cycle parasitaire et de la maladie chez l'homme.

II. ESSAI THERAPEUTIQUE DU RO-11-0-761

Onze animaux ont été traités à doses variables et à des stades différents de l'infestation.

Nous avons observé les résultats suivants :

- échec de l'administration du médicament au stade schistosomule (150 et 200 mg/kg/j. x 3-2 j.) chez six animaux, soit du 20^e au 23^e jour après l'infestation et du 20^e au 22^e jour après infestation,

- succès thérapeutique chez les animaux malades éliminant des oeufs lors d'une administration à partir du 55^e jour d'une dose de 150 mg/kg/j pendant 3 jours chez quatre animaux et à partir du 7^e mois d'une dose de 100 mg/kg/j pendant 3 jours chez un animal,

- aucune toxicité clinique lors de cet essai thérapeutique n'a été observée chez les animaux.

Le Président de la Thèse

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON NORD

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 1er Décembre 1977
Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I

Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

Professeur D. GERMAIN

- BIBLIOGRAPHIE -

1 - ALBERT Cl.

"La bilharziose à *Schistosoma mansoni*".
Circonstances de découverte, valeurs des examens paracliniques et évolution sous traitement.
Thèse Lyon 1973.

1 bis - BAILLENGER S.

"Cobologie parasitaire et fonctionnelle".
Drouillard E. éditeur [1973 - 2^e édition].

2 - BASTIN R., CHARMOT G., FROTTIER I.

"La Bilharziose".
Rev. Prat. 1977, 27, N°29, 1843

2 bis - BAYON N.

"La Bilharziose à l'assaut de l'Europe". Fiction
réalité: G.M.F. 1970, 77, N°18, 4049

3 - BECQUET R.

"Diagnostic parasitologique des bilharzioses intestinales".
Ann. Sté Belge Méd. Trop. 1975, 15, N°5, 435

4 - BIGUET I., CAPRON A., TRAN VAN KY P.

"Les antigènes de *Fasciola hepatica*".
Etude immuno-électrophorétique. Identification des fractions et comparaison avec des antigènes correspondant à sept autres helminthes.
Ann. Parasit. hum. comp. 1962, 37, 221

5 - BOGITSH B. J., WIKEL S. K.

"*Schistosoma mansoni* : ultrastructural observations on the small intestine of the murine host".
Expl. Parasitol. 1974, 35, N°1, 68

- 6 - BORY R., DESCOS L., LESBROS F.
"Un diagnostic de PBF : l'hépatite granulomateuse".
C.M.L. 1975, 1, N°12, 877
- 7 - BRUCE J. I., LLEWELLYN L. M., SADUN E. H.
"Susceptibility of wild mammals to infection by *Schistosoma mansoni*".
J. Parasitol. 1961, 47, 752
- 8 - BRUCE J. I., PEZZLO F., YASIMA Y., MAC CARTY S. E.
"Schistosomia mansoni : pulmonary phase of schistosomule migration studied by electron microscopy".
Expl. Parasit. 1974, 35, N°1, 150
- 9 - BRUMPT L.
"Les schistosomiases".
Rev. Prat. 1970, 20, N°1, 5
- 10 - CAMARGO H. B., HOSHINO S., DA SILVA L.E.
"A slide fluorescent antibody technique with adult worms antigen for serological diagnosis of *Schistosoma mansoni*".
Rev. Inst. Med. trop. Sao Paulo 1965, 7 n°6, 327
- 11 - CAMERON T.W.M.
"A new definitive host for *Schistosoma mansoni*".
J. Helminthol 1928, 6, 219
- 12 - CAPRON A., VERNES A., BIGUET S., ROSE F., CLAY A., ADENIS L.
"Les précipitines sériques dans les bilharzioses humaines et expérimentales à *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma japonicum*".
Ann. Parasitol. 1966, 41, 123
- 13 - CAPRON A., BIGUET J., TRAN VAN KY P., MOSCHETTO Y.
"Immunological studies in various types of schistosomiasis".
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1969, 160, n°2. 121

- 14 - CAPRON A., BIGUET J., VERNES A., AFCHAIN D.
"Structure antigénique des helminthes".
Aspect immunologique des relations hôte-parasite.
Pathol. Biol. (Paris), 1968, 16, n°2. 121
- 15 - CHEEVER A.W., POWERS K.G.
"Schistosoma mansoni infections in rhesus monkeys ;
comparaison of the course of heavy and light infections".
Bull. Wld. Hlth. Org. 1972, 46, n°3, 301
- 16 - COLETTE J., GARRIGUE G., SELLIN B.
"Efficacité des règles d'hygiène dans la prophylaxie des schistosomiasés". Etudes parasitologiques, sérologiques, épidémiologiques d'une zone rizicole africaine à haut risque d'extension.
Sous presse. Médecine tropicale.
- 17 - COLETTE J., SELLIN B., GARRIGUE G.
"Rapports entre la présence de l'antigène HBS et les helminthiases.
A paraître.
- 18 - COLETTE J., SELLIN B., PRODHON J., BAUDOIN C., CAMUS D.
"Détection par la technique d'immunofluorescence indirecte (antigène : Schistosoma mansoni) d'anticorps antibilharziens chez des enfants nés de mères infestées par Schistosoma haematobium".
Médecine tropicale - 37, n°1, 41
- 19 - CORNET A., BRUMPT L., RENAULT P., CARNOT F., TENIS G.,
BARBIER J.F., HENRY-BADIAUD
"Gastrite granulomateuse à modules épithélioïdes.
Bilharziose chez un Noir Américain."
Arch. franç. Mal. App. Dig. 1971, 60, n°4-5, 226

- 20 - COUDERT J., GARIN J.P., AMBROISE-THOMAS S.P., POTHIER M.A.
et KIEN-TRUONG-THAI

"Diagnostic sérologique par immunofluorescence sur
coupes à la congélation d'infections à *Schistosoma*
mansoni, *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma in-*
tercalatum."

Aeta tropica 1962, 25, n°2, 109

- 21 - COUDERT J., JOLY M.

"Essai d'application de la réaction d'agglutination
des particules de collodions à quelques parasitoses".
Ann. Parasitol. hum. comp. 1956, 31, 489

- 22 - COUDERT J., KIEN-TRUONG T., AMBROISE-THOMAS P.

"Etude antigénique des différents stades évolutifs
de *Schistosoma mansoni* par immunofluorescence in-
directe sur coupe".

Bull. Soc. Path. exot. 1968, 61, n°3, 424

- 23 - COULANDES, GOASGNEN, MOREAU

"Etudes sur coupes histologiques des modifications
morphologiques des oeufs de *Schistosoma mansoni*".

Nouv. Presse méd. 1976, 5, n°28, 1753

- 24 - COX

"Ige and immunity to schistosomiasis".

Nature 1975, 254, n°17, 5495

- 25 - DAMIAN R.T., GREENE N.D., FITZGERALD K.

"*Schistosoma mansoni* in baboons. The effect of
chirurgical transfer of adult *Schistosoma mansoni*
upon subsequent challenge infection".

Am. J. trop. Med. Hyg. 1972, 21, n°6, 951

- 26 - DAMIAN R.T., GREENE N.D., MEYER K.F.

"*Schistosoma mansoni* in baboons III, the course and
characteristics of infection with additionnal obser-
vations on immunity".

Am. J; trop. Med. Hyg. 1976, 25, n°2, 299

- 27 - DAMIAN R.T., GREENE N.D., MEYER K.F.
"Immunizing efficacy of a Kenian strain of *Schistosoma mansoni* in rhesus monkey".
AM.J. trop. Med. Hyg. 1976, 25, n°2, 355
- 28 - DA SILVA L.C., DE BRITTO T., GUNSI J., CERAVOLO A.L.
SHIMIZU S.H., LOPES J.D., SOUZA L.M.
"Follow-up studies of *Cebus appella* exposed to heavy infections with *Schistosoma mansoni*".
Rev. Inst. Med. trop. Sao Paulo 1969, 11, 309
- 29 - DE BRITTO T., GUNSI J., CAMARGO M.E., CERAVOLO A.L.
DA SILVA L.C.
"Glomerular lesions in experimental infections of *Schistosoma mansoni* in *Cebus appella* monkeys".
Bull. O.M.S. 1971, 45, 419
- 30 - DOMINGO E.D., COWAN R.T.B., WARREN K.S.
"The inhibition of granuloma formation around *Schistosoma mansoni* eggs".
I - Immosuppressive drugs.
Am. J. trop. Med. Hyg. 1967, 16, 284
- 31 - DOMINGO E.O., WARREN K.S.
"The inhibition of granuloma formation around *Schistosoma mansoni* eggs".
II - Thymectomy
Am. J. Pathol. 1967, 51, n°5, 757
- 32 - DOMINGO E.O., WARREN K.S.
"Endogenous desensitization : changing host granulomatous response to *Schistosoma* eggs et different stages of infection with *Schistosoma mansoni*".
Am. J. Pathol. 1968, 52, n°2, 369
- 34 - DOMINGO E.O., WARREN K.S.
"The inhibition of granuloma formation around *Schistosoma mansoni* eggs".
III - Heterologous antilymphocyte serum.
Am. J. Pathol. 1968, 52, 613

- 35 - GARCIA-PALMERY M.R. et MARCIAL-ROJAS R.A.
"The protean manifestations of *Schistosoma mansoni*".
Ann. Intern. Med.. 1962, 57, 763
- 36 - GRIMAUD J.A. et BOROJEVIC R.
"Les Fibroses hépatiques bilharziennes".
C.M.L. 1977, 10, n°3, 563
- 37 - GRIMAUD J.A. et BOROJEVIC R.
"Myofibroblasts in hepatic schistosomal fibrosis".
Experientia, 1977. 33, 890
- 38 - GUY-GRAND B., and al
"Bilharziose intestinale de primo-invasion".
Press. Med. 1975, 73, n°44, 2471
- 39 - HAMILTON N., FAIRLEY M.D., and al
"A comparative study of experimental bilharziose in
monkey contrasted with the hitherto described lesions
in man".
J. Pathol. bacteriol. 1920, 13, 289
- 40 - HSU H.F. HSU S.Y.L. and OSBRONE J.W.
"Immunization against *Schistosoma japonicum* in
rhesus monkeys produced by irradiated cercariae".
Nature London 1962, 194, 93
- 41 - IRVING G., KAGAN and CHANG-LING-LEE
"Chemotherapy of experimental infections of mice
with *Schistosoma mansoni*".
J. of inf. Diseases 1952, 91, 224
- 42 - ITURBE et GONZALES
"Infection expérimentale des mollusques de Caracas
par les embryons de *Schistosoma mansoni*".
Bull. Inst. Pasteur 1917

- 43 - JACHOWSKI L.A., ANDERSON R.I. and SADUN E.H.
"Serological reactions to *Schistosoma mansoni*".
I - Quantitative studies on experimentally infected
monkeys [*Macaca mulatta*].
Amer. J. Hyg. 1963, 77, 137
- 44 - KARGER S. and al
"Pathology of simian primates".
II - Infections and parasitic diseases.
1972
- 45 - KING B.A.
"Bilharziasis with particular reference to South
Africa. 17. The management of bilharziasis."
Med Proc. 1968, 14, n°20, 510
- 45 - LAPIERRE S., et LENRIOT J.P.
bis "La bilharziose hépato-splénique".
G.M.F. - 1972, 79, n°36, 6535
- 46 - LAVERDANT, THABOUT, CATHALON, CRISTAN, ESSIEUX, DUROSOIR
MALIME, JULIEN
"Les bilharzioses africaines à leur phase de début
à propos de 180 observations".
Méd. Mal. infect. 1976, 6, n°7
- 47 - LEIPER R.T.
"Report on the result of the bilharziasis mission
in Egypt". Part I.
J. Roy. Army Milit. Corps 1915, 25, 1
- 48 - LEIPER R.T.
"Recherches sur la bilharziose égyptienne".
Londres 1918.
- 49 - LEIPER R.T. and ATKINSON
British med. J. , January 1915

50 - LEIPER R.T.

"Bilharziose, son étologie, sa prophylaxie".

J. Royal Army Med. Corps 1919

51 - LEVIGUELLOUX J., BOCHE R., ROUX J., ALAUSE P.

"Réaction d'immunofluorescence sur broyat de Schistosoma mansoni. Résultats complémentaires".

Méd. trop. 1969, 29, n°1, 84

52 - LEVIGUELLOUX J., SEGONNE J., EPARDEAU B.

" Réaction d'immunofluorescence sur broyat de Schistosoma mansoni. Résultats premiers".

Méd. trop. 1969, 29, n°1, 84

52 - LICHTENBERG F., von

"Host response to eggs of Schistosoma mansoni.

Granuloma formation in the unsensitised laboratory mouse".

Am. J. Pathol. 1962, 41, n°6, 711

54 - LICHTENBERG F., von

"Studies on granuloma formation III. Antigen sequestration and destruction in the Schistosoma pseudo-tubercle".

Am. J. Pathol. 1964, 45, 75

55 - LICHTENBERG F. von, and RITCHIES L.S.

"Cellular resistance against Schistosomula of Schistosoma mansoni in Macaca muleta monkeys following prolonged infections".

Am. J. trop. Med Hyg. 1961, 10, 859

56 - LICHTENBERG F. von, and SADUN E.H.

"Experimental production of bilharzial pipe-stem fibrosis in the chimpanzee".

Exp.^{tal} Parasitol. 1969, 22, 264

57 - LOOS

"Mémoires de l'Institut d'Egypte".

Tome III - p158

58 - LOUBIERE R., ETTE M., NOZAIS J.P., EMERIC R., EHOUMAN A.
DAGO-AKRIBI A., BATTESTI F., et SALAUN J.J.

"La bilharziose en Côte d'Ivoire vue du laboratoire
d'anatomie pathologique".

Quatrièmes journées médicales d'Abidjan. Med. d'Afri-
que Noire 1977, 24, 6, 453

59 - LOW et NEWHAM

"Sur quelques cas de bilharziose traités par les
infections intraveineuses d'émétique".

The Lancet 1915, 10, 19

60 - LUTZ A.

"Mollusques brésiliens porteurs de Schistosoma man-
soni".

Bull. Inst. Pasteur 1917

60 bis - MAC MAHON et al

"History of chemotherapy of bilharziasis".

E. Afr. Med. J. 1976, 2, 352

61 - MAC QUAY R.M.

"Susceptibility of a Louisiana species *trypicorbis*
to infection with *Schistosoma mansoni*".

Exp.^{tal} Parasitol. 1952, 1, 184

62 - MADDISON S.E., GEIGER S.J., and IRVING G.K.

"*Schistosoma mansoni* : immunity in *Macaca mulatta*".

Exp.^{tal} Parasitol. 1971, 29, 463

63 - MERILLON H., BENHAMOU J.P., FAUVERT R.

"Les granulomatoses hépatiques".

Rev. Prat. 1968, 18, 2311

- 64 - MELENEY H.E., SANDGROUND J.H., MOORE D.U., MOST H. and CARNET B.H.
"The histopatology of experimental schistosomiasis".
II - Bisexual infections with *Schistosoma mansoni*.
Schistosoma japonicum and *Schistosoma haematobium*".
Am. J. trop. Med. Hyg. 1953, 2, 383
- 65 - MOORE D.V., YOLLES T.K. and MELENEY H.E.
"A comparaison of common laboratory animals as experimental hosts for *Schistosoma mansoni*".
J. Parasitol. 1943, 35, 156
- 66 - NAIMARK D.H., BENENSON A.S., OLIVERGONZALES B., MAC MULLEN D.B. and RITCHIE L.S.
"Studies of schistosomiasis in primates : observations acquired resistance".
Am. J. trop. Med. Hyg. 1960, 9, 430
- 67 - NAJARIAN H.H., MAC CARTHY D., OLSZEWSKI, BAYLES A. and THOMPSON P.E.
"Experimental *Schistosoma mansoni* infection in rhesus monkey with particular reference to chemotherapy".
J. Parasitol. 1957, 43, 26
- 68 - NAPIER J.R., et NAPIER P.H.
"HANDBOOK OF LIVING PRIMATES".
1967
- 69 - NASSI M., LANCASTRE F., POIROT J.
"Rat et bilharziose en Guadeloupe".
Ann. Parasitol. 1975, 50, n°6. 731
- 70 - NELSON G.S. TEESDALE C. and HIGHTON R.B.
"Bilharziasis"- Ciba Foundation Symposium, Little Brown and Co - 1962 Boston-Mass.

71 - NUNEZ E.

"Réflexions sur quelques cas de bilharziose à Schistosoma mansoni vus en France. Intérêt de l'endoscopie".

Thèse Médecine Lyon 1976 n°439

72 - O.M.S.

"La lutte contre la schistosomiase".

Rapport technique 1973 n°515

73 - PEREIRA L.H., CAELLIO P.M.Z., FOUSECA J.J.A., and al

"Migration of Schistosoma mansoni larvae in the albino mouse".

Rev. Inst. Med. trop. Sao Paulo 1972, 14, n°5, 306

74 - PERROTO J.L., WARREN R.S.

"The inhibition of granuloma formation around Schistosoma mansoni eggs".

IV - X-ray irradiation.

Am. J. Pathol. 1969, 56, 279

75 - PICOT

"Contribution à l'étude des bilharzioses humaines".

Thèse Lyon 1920

76 - PLOUVIER S., SELLIN B., LEROY J.C., et BAUDOIN C.

"Intérêt et limite de la réaction d'immunofluorescence indirecte contre setaria labiato papillosa dans l'étude séroimmunologique en Afrique de l'Ouest".

Doc. minut. XV° Conf. Techn. O.C.C.G.E. [7-15 avr. 75]

77 - POTHIER M.A.

"Le séro diagnostic de la bilharziose par une nouvelle technique d'immunofluorescence sur coupes à la congélation de Schistosoma mansoni".

Thèse Paris n°253, 1977

78 - POWERS K.G., and CHEEVER A.W.

"Comparaison of geographical strains of *Schistosoma mansoni* in the rhesus monkey".

Bull. Wld. Hlth. Org. 1972, 46, 3, 295

79 - QUENUM C. et DESTOMBES P.

"Annales d'Anatomie Pathologique".

1976, 21, n°1, 75

80 - RITCHIE L.S., KNIGHT W.B., MAC MULLIN D.B. and
VON LICHTENBERG F.

"The influence of infection intensity of *Schistosoma mansoni* on resistance against existing and subsequent infection in *Macaca mulatta*".

Am. J. trop. Med. Hyg. 1966, 15, 43

81 - ROUX J., PICQ J.J. et MARCADET Y.

"La réaction d'immunofluorescence indirecte du paludisme en pays d'endémie avec l'antigène homologue *Plasmodium falciparum* en goutte épaisse".

Doc. techn. O.C.C.G.E. n°5, 392

82 - SADUN E.H., VON LICHTENBERG F., HICKMAN R.L., BRUCE J.I.
SMITH J.H. and SCHOEN BECHLER M.J.

"Schistosomiasis *mansoni* in the chimpanzee : parasitology, clinical sérology, pathology and radiology observations".

Am. J. Trop. Med. Hyg. 1966, 15, n°4, 496

82 bis - SCHUBERT M.

"Screening of drugs in experimental Schistosomiasis *mansoni* in mice".

Am. J. trop. Med. Hyg. 1948, 30, 525

83 - SMITHERS S.R.

"Stimulation of acquired resistance to *Schistosoma mansoni* in monkeys ; rôle of eggs and worms".

Exp.^{tal} Parasitol. 1962, 12, 263

84 - SMITHERS S.R. and TERRY R.J.

"Naturally acquired resistance to experimental infection of *Schistosoma mansoni* in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*)."

Parasitology, 1965, 55, 701

85 - SMITHERS S.R. and TERRY R.J.

"Resistance to experimental infection with *Schistosoma mansoni* in rhesus monkey induced by the transfer of adult worms".

Trans. of the Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 1967, 61, 517

86 - SRIVASTAVA B.N., VYAS G.P., SARKAR B.

"Observation on amoebiasis and its treatment".

Indian Practit. 1968, 21, n°10, 763

87 - STAUB A.M. et RAYNAUD M.

"Cours d'immunologie générale et de parasitologie".
Fasc I

Inst. Pasteur (Paris) 1971

88 - STIREWALT M.A. KUNTZ R.E. and EVANS A.S.

"The relative susceptibilities of the commonly used laboratory mammals to infection by *Schistosoma mansoni*".

J. Parasitol. 1949, 35, 156

89 - STRONG J.P., MAC GILL H.C., MILLER Jr., and MILLER J.H.

"Schistosomiasis mansoni in the Kenya baboons".

1961

90 - TAYLOR E.

"Infections intra-veineuses d'Emétique dans la bilharziose".

Presse Med. 22 octobre 1919

- 91 - TORREALBA J.F., SCORZA J.V., and DAGERT C.B.
"The experimental infection of some wild mammals from Venezuela with *Schistosoma mansoni*".
Trans. of Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 1958, 52, n°6.
565
- 92 - VINCENT E.
"Activité thérapeutique de l'Ambilhar dans 44 cas de bilharzioses traités à Lyon".
Thèse Médecine 1967 - Lyon.
- 93 - VOGEL H. von
"Beobachtungen über die erworbene Immunität von Rhesusaffen gegen Schistosoms-Infektionen".
Zeitsch. Trop. Med. Parasitol. 1962, 13, 393
- 94 - VOGEL H. von, und MINNING W.
Centralbl. f. Bakteriol. 1949, CL, III, 91; 105
- 95 - VOGEL H. von, und MINNING W.
"Über die erworbene Resistenz von *Macaca rhesus* gegenüber *Schistosoma japonicum*".
Zeitsch. Trop. Med. Parasitol. 1963, 4, 418
- 96 - WARREN K.S.
"The inhibition of granuloma formation around *Schistosoma mansoni* eggs".
V - Hodgkin's like lesions in S.I.L./J. mice.
Am. J. Pathol. 1969, 56, 293
- 97 - WARREN K.S., and DOMINGO E.O.
"Granuloma formation around *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma japonicum* eggs".
Am. J. trop. Med. Hyg. 1970, 19, 292

98 - WARREN K.S.

"The immunopathogenesis of schistosomiasis : a multidisciplinary approach".

Trans. Roy. soc. Trop. Med. Hyg. 1972, 66, n°3. 417

99 - WARREN K.S.

"Modulation of immunopathology in schistosomiasis, in : Parasites in the immunized host : mechanism of survival".

Ciba Foundation Symposium 25, Elsevier Edit. Amsterdam, 1974, pages 243 à 252.

100 - WARREN K.S., DOMINGO E.O. et COWAN R.T.B.

"Granuloma formation around *Schistosoma mansoni* eggs as a manifestation of delayed hypersensitivity".

Am. J. Pathol. 1967, 51, 735

101 - "Symposium Européen sur l'utilisation des primates non humains en Médecine".

Lyon, 11-14 Décembre 1967.

102 - CAPRON A., BIGUET J., ROSE F. et VERNES A.

"Les antigènes de *Schistosoma mansoni*".

Ann. de l'Inst. Pasteur 1965, 109

103 - CHRISTOPHERSON

"Injections intra-veineuses d'émétique dans la bilharziose".

British Med. J. 1914, 12, 18

- P L A N -

CHAPITRE I - INTRODUCTION

CHAPITRE II - HISTORIQUE

I - Individualisation de la bilharziose à Schistosoma
mansoni.

1. parasitologique
2. clinique et anatomo-pathologique
3. malacologique
4. sérologique

II - Expérimentation animale

1. Utilisation des mammifères de laboratoire
 - a. Recherches sur le mode de pénétration des
cercaires
 - b. Etudes thérapeutiques
 - c. Choix d'un modèle
 - d. Etudes anatomo-pathologiques
 - e. Etudes immunologiques
2. Utilisation des primates
 - a. Etudes clinico-biologique, choix d'un modèle
 - b. Etudes anatomo-pathologiques
 - c. Etudes immunologiques
 - d. Etude de la bilharziose intestinale natu-
relle

III - Progrès thérapeutiques

CHAPITRE III - DONNEES CLASSIQUES ACTUELLES

I - Définition

II - Le parasite et son cycle

1. Le mâle
2. La femelle
3. Le cycle
 - a. L'oeuf
 - b. Dans l'eau douce
 - c. Chez le Mollusque
 - d. Contamination humaine
 - e. Chez l'homme

III - Epidémiologie

1. Réservoir de parasites
2. L'eau
3. La répartition géographique
4. La population réceptive
5. Facteurs favorisant
6. Aspects épidémiologiques

IV - Immunologie

V - Clinique

1. Les accidents cutanés
2. L'incubation
3. La phase toxémique
4. La période d'état
5. Les complications

VI - Diagnostic

1. Examens d'orientation
2. Diagnostic de certitude
3. Diagnostic indirect sérologique
4. La laparoscopie et la ponction-biopsie hépatique, anatomie pathologique

VII - Traitement

1. L'Ambilhar
2. Les médicaments nouveaux
 - a. L'hycanthone
 - b. Les organophosphorés

VIII - Prophylaxie

CHAPITRE IV - MATERIEL ET METHODE

I - Etude expérimentale de la bilharziose intestinale chez Erythrocebus Patas

1. Les singes
2. Mode d'obtention des cercaires infestantes
3. Technique d'infestation des animaux
4. Techniques de surveillance
 - a. Clinique
 - b. Hématologique
 - c. Urinaire
 - d. Transaminases
 - e. Parsitologie
 - f. Sérologie
 - g. Examens anatomo-pathologiques

II - Essai thérapeutique

CHAPITRE V - RESULTATS

I - Etude expérimentale de la bilharziose

1. Clinique
2. Hématologique
3. Analyses d'urines
4. Dosage des transaminases
5. Parasitologie
6. Sérologiques
7. Anatomie pathologique
 - a. macroscopie
 - b. histologie
 - b₁. lésions non spécifiques
 - b₂. lésions spécifiques

II - Essai thérapeutique

1. Clinique
2. Parasitologique
3. Histologiques

CHAPITRE VI - DISCUSSION

I - Choix du matériel et des techniques

1. Erythrocebus Patas
2. L'infestation des animaux
3. Surveillance des animaux infestés
 - a. bilharziose expérimentale
 - a. clinique
 - b. hématologie
 - c. examens urinaires + transaminoses
 - d. parasitologie

e. sérologie

f. techniques anatomo-pathologiques

II - Bilharziose expérimentale chez Erythrocebus Patas

1. Clinique

2. Hématologie

3. Examens urinaires

4. Transaminases

5. Parasitologie

6. Sérologie

7. Anatomie pathologique

8. Conclusion

III - Essai thérapeutique

1. Clinique

a. lots I et II

b. lots III et IV

c. conclusion

2. Parasitologie

a. lots I et II

b. lots III et IV

c. conclusion

3. Anatomie pathologique

a. lots I et II

b. lots III et IV

4. Résumé et conclusion

CHAPITRE VII - CONCLUSIONS

CHAPITRE VIII - BIBLIOGRAPHIE

